FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

Année 1971

N° 56

THESE POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'Etat)

par

M. BEAUFILS Rémy, Robert, Lucien
né le 29 Mars 1942 à CANTELEU (76)

présentée et soutenue publiquement le 16 NOV. 1971

Titre de la thèse :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PNEUMOPATHIES DU TYPHUS

(A propos de trois observations)

-:-:-:-:-:-

Président : M. J. LEMENAGER, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

Année 1971 N°

THESE POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

M. BEAUFILS Rémy, Robert, Lucien
né le 29 Mars 1942 à CAMPIGNY (Eure)

présentée et soutenue publiquement le

Titre de la thèse :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PNEUMOPATHIES DU TYPHUS

(A propos de trois observations)

-:-:-:-:-:-

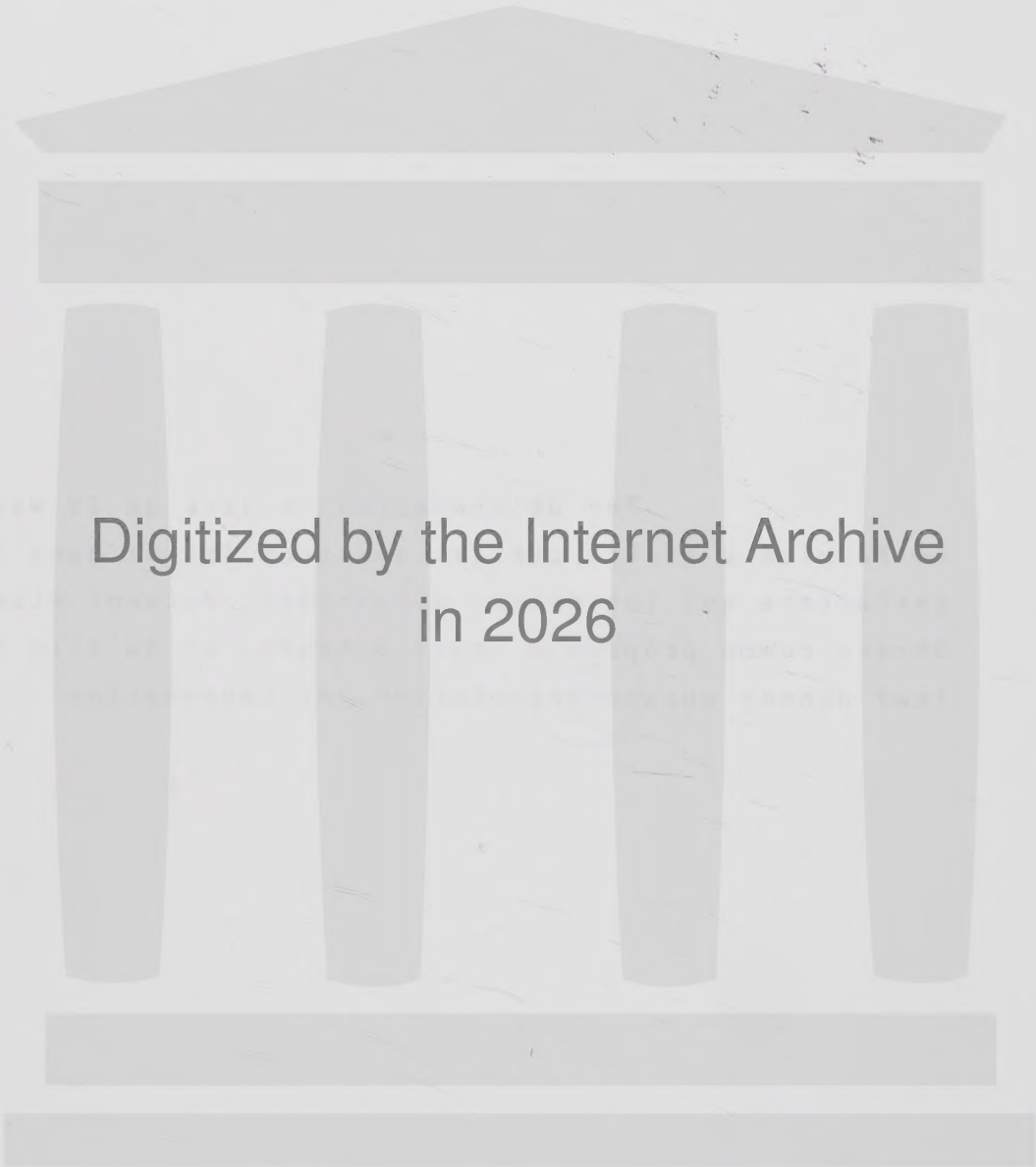
Président : M. J. LEMENACER, Professeur.

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 Mars I969, La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542709_0033

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

-:-

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Séméiologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	FABRE	Physiologie
	POILPRE	Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BRION	Psychiatrie
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FERNANDEZ	Physique médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthériologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A ma Femme,

A mon fils EMMANUEL,

Avec toute ma tendresse.

A ma Mère,

A ma Famille,

A mes Amis,

En témoignage de ma profonde
affection.

A mon Président de thèse

Monsieur le Professeur LEMENAGER,

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Il nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a assisté de ses conseils éclairés.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse admiration et de notre reconnaissance pour la bienveillance et la sympathie dont il a fait preuve à notre égard.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PNEUMOPATHIES DU TYPHUS

(A propos de trois observations)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Entre Février et Avril 1970, au C.H.U. de CAEN, trois cas de pneumopathie aigüe avec sérologie nettement positive pour Rickettsia prowazecki ont été observés.

Comme l'existence même des pneumopathies du typhus demeure discutée, il nous a semblé particulièrement intéressant :

I - de réunir les trois observations de pneumopathie aigüe avec sérologie positive pour Rickettsia prowazecki.

2 - de rappeler les données historiques, épidémiologiques et cliniques du typhus exanthématique épidémique d'une part, sporadique d'autre part.

3 - de rapporter les rares observations de pneumopathie aigüe avec sérologie positive pour Rickettsia prowazecki ou Rickettsia mooseri recueillies dans la littérature mondiale.

4 - de préciser les bases biologiques du diagnostic du typhus.

5 - de commenter nos trois observations.

-:-:-:-:-:-

CHAPITRE I

TROIS OBSERVATIONS DE PNEUMOPATHIE AIGUE AVEC SEROLOGIE POSITIVE POUR RICKETTSIA PROWAZECKI (I)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

(I) Ces trois observations ont été recueillies au C.H.U. de CAEN dans le service du Professeur J. LEMENAGER.
Elles ont fait l'objet d'une communication à la Société Française de Pathologie Respiratoire en I97I.

OBSERVATION N° I

Madame FRA..... Hélène, 76 ans, nomade, est hospitalisée pour dyspnée aigüe le I7 Février I970.

La température est à 37°8. L'auscultation pulmonaire est normale, l'étude des gaz du sang révèle une hypoxie avec hypocapnie (SA O2=86,5 %, P CO2 = 33 mmHg, pH = 7,47, CO2 total = 54 vol.).

TA. = 20/IO, E.C.G. normal. Les pouls fémoraux et poplités sont perceptibles. Il n'y a pas de signes de phlébo-thrombose des membres inférieurs.

La radiographie pulmonaire le 24 Février I970, révèle un pneumothorax partiel de la base gauche, très limité, mais qui explique l'épisode dyspnéïque initial.

Par ailleurs :

- prostration très importante avec incontinence depuis quelques jours, cette asthénie très profonde gênant l'interrogatoire.
- phtiriase très abondante avec lèsions de grattage et pigmentation très accentuée.

Les examens complémentaires :

- le 20.2.I970 : anémie à 3.000.000 avec 9 g. d'hémoglobine et fer sérique à 75 gamma, le myélogramme révèle une érythroblastopénie à 4 %.
- le 25.2.I970 : urée sanguine 0,74; pas de protéïnurie, température 39°, V.S. : 84 à la première heure.

  séro-diagnostic de WIDAL et WRIGHT : négatifs.

  séro-agglutination des rickettsioses : négative (inférieure à I/I30 pour R. prowazecki).
- le 28.2.I970, infection urinaire à protéus justifiant une cure de Nibiol.
- le 24.3.I970 : U.I.V. : sans image significative.
- le I9.3.I970 : élévation de la température à 39°, opacité pulmonaire basale droite avec prolongement scissural et ascension diaphragmatique.
  La ponction pleurale ramène quelques millilitres de liquide clair stérile contenant 55 % de lymphocytes, 40 % de P.N, et 5 % d'éosinophiles.

C'est alors que le 24 Mars I970, nous est révélée une séro-agglutination à Rickettsia prowazecki à un taux supérieur à I/2500, confirmant l'existence d'un typhus exanthémique.

La prostration persiste, profonde, avec fièvre à 39°.

Des escarres sont apparuesaux deux talons, les pouls poplités sont mal perçus, mais il n'existe pas de signe d'atteinte veineuse.

L'auscultation cardiaque est normale.

TA. I4/8, l'E.C.G. est normal.

La fièvre, à 39° les 23 et 24 Mars, sera suivie d'une défervescence le 25 Mars après une perfusion de Trancycline entreprise le 24 Mars I970, à la suite de la révélation de la séro-agglutination positive.

Le 30 Mars I970 : pneumothorax total droit, nécessitant un drainage en aspiration continue.

Le 1er Avril I970 : important encombrement bronchique accompagnant un coma complet avec respiration de Cheynes-Stokes et urée sanguine à 0,79 g, nécessitant une trachéotomie.

Le 2 Avril I970, reprise de la fièvre à 39° et urée sanguine à I,64 g; 4 hémocultures stériles; formule sanguine : 2.600.000 G.R., 76.800 G.B., 97 % de polynucléaires, 400.000 plaquettes.

Le 4 Avril I970 : urée sanguine 2,28 g, potassium sanguin 6,4 mEq/l.

Une pleurèsie de la base gauche est apparue, alors que le poumon droit est revenu à la paroi sous l'effet de l'aspiration, mais la malade décède dans le coma avec collapsus terminal.

-:-

Examen anatomique :
==========

- Thorax : pleurèsie purulente gauche.
  foyers bilatéraux de broncho-pneumonie pseudo-lobaire des deux lobes inférieurs.
  Embolies multiples des artérioles pulmonaires sans infarctus.

- Par ailleurs : athéro-sclérose intense généralisée et reins très remaniés d'aspect "vasculaire".

Histologie (P. ROUSSELOT) :

- Les poumons :
  - bronchite et broncho-pneumonie non spécifique (alvéolite hémorragique et catarrhale).
  - nombreux thrombus artériolaires pulmonaires d'aspect récent contrastant avec une endartérite sténosante intense.

- Reins :

  néphrite épithéliale aigüe, récente, terminale, contrastant avec une hyalinose artériolaire étendue : reins vasculaires par néphro-angiosclérose.

- Une hyalinose artériolaire généralisée se retrouve dans la rate et les artères surrénaliennes.

- Le foie est le siège d'une nécrose centro-lobulaire terminale du type hypoxique.

- La recherche des rickettsies sur les coupes des divers organes a été négative.

Nous devons cet examen à l'obligeance du Docteur M. CAPPONI et des anatomo-pathologistes de l'Institut PASTEUR : Monsieur LEVADITI et Monsieur DESTOMBES, que nous remercions bien vivement.

-:-:-:-:-:-

OBSERVATION N° 2

Madame MAR.... Nathalie, âgée de 6I ans, femme de service à l'Université, est hospitalisée en Mars I970 pour phlébite de la jambe gauche et signes de bronchite avec fièvre à 38°5.

Aucun élément clinique n'évoque la possibilité d'une embolie pulmonaire.

La fièvre persiste à 38°5 pendant 5 jours, puis s'abaisse à 37°5 après I0 jours de Phénylbutazone.

Le I6 Mars I970, la radiographie pulmonaire révèle une condensation lobaire supérieure droite, peu dense, peu homogène, dont le maximum apical est précisé par les coupes tomographiques le 24 Mars I970.

La formule sanguine révèle une leucocytose à I8.400 avec 87 % de polynucléaires neutrophiles.

Le 23 Mars I970, la micro-agglutination est positive à I/2560 pour Rickettsia prowazecki.

Cette malade n'avait fait aucun séjour à l'étranger, ne présentait aucun antécédent rickettsien avéré, n'avait pas de pédiculose.

Sous l'effet d'un traitement anticoagulant, on assiste à la régression de la phlébite.

La température va persister à 37°5 après I0 jours de traitement initial par la Phénylbutazone et 33 jours de traitement par la Tétracycline à la dose de 2 g/J.

La radiographie du 2 Avril I970 révèle un effacement très notable de l'opacité lobaire supérieure droite.

L'évolution du taux sérique d'agglutination pour Rickettsia prowazecki sera lentement dégressif :

- les 23 et 3I Mars I970 : I/2560.
- le 1er Avril I970 : I/I280.
- le 23 Avril I970 : I/640.

-:-:-:-:-:-

OBSERVATION N° 3

Monsieur SMA..... Hadnès, 46 ans, Algérien, manoeuvre, est hospitalisé le 3 Avril I970 pour infection broncho-pulmonaire fébrile.

Dans les antécédents :

- tuberculose pulmonaire biapicale traitée en I962.
- nombreux épisodes hivernaux de bronchite récidivante favorisée depuis quelques années par une sténose trachéale post-traumatique (plaie de la trachée par arme blanche).

L'examen clinique à l'entrée révèle : une dyspnée, une expectoration purulente, une température à 39°, un wheezing de sténose trachéale, un foyer de râles sous-crépitants à la base droite.

La formule sanguine révèle une leucocytose à II.200 avec 80 % de polynucléaires neutrophiles.

La radiographie pulmonaire révèle le 24 Avril I970 : des nodules denses et partiellement crétacés des deux apex, une opacité scissurale droite et une opacité peu dense et peu homogène du culmen.

La micro-agglutination des rickettsies s'avère positive à I/640 pour la souche Rickettsia prowazecki, le 6 Avril I970.

La découverte de BK. à l'examen direct de l'expectoration entraîne sa mutation dans le service de Phtisiologie, une semaine après son admission.

Le malade avait reçu pendant les 6 premiers jours 4 comprimés de Vibramycine et la défervescence avait été obtenue.

Après deux mois de traitement tuberculostatique, effacement sensible, mais encore incomplet de l'opacité lobaire supérieure gauche, sur le film du 4 Juin I970.

Décroissance rapide du taux des anticorps : I/320 le 2I Avril I970.

-:-:-:-:-:-

CHAPITRE II

LE TYPHUS HISTORIQUE

ET

LE TYPHUS SPORADIQUE

-:-

LE TYPHUS DE L'HISTOIRE.

"Depuis les temps les plus reculés, les infec-
"tions provoquées par les virus et les rickett-
"sioses ont été les causes les plus fréquentes
"de maladies humaines. Il est probable qu'à
"peu près 60 % de tous les facteurs de morbidi-
"té leur sont attribuables"

(F.L. HORSFALL I965) (I).

L'histoire du typhus, c'est l'histoire des guerres, et en particulier, des sièges, sources de misères, de famines et d'entassements humains, tant parmi les assiégeants que parmi les assiégés.

- ATHENES, en 43I, puis en 427 avant J.C., est victime de la fameuse "peste d'Athènes", décrite magistralement par THUCIDIDE, au début du Livre II de la Guerre du Péloponnèse. Très évocatrice est la description des survivants :

  "Ceux qui avaient échappé au pire, se voyaient at-
  "teints aux extrémités. Leurs organes génitaux,
  "leurs doigts, leurs orteils étaient attaqués et
  "beaucoup ne se rétablirent qu'après les avoir per-
  "dus. Certains devinrent aussi aveugles. Quel-
  "ques-uns se trouvèrent frappés d'amnèsie complète
  "dans les jours qui suivirent leur guérison. Ils
  "ne savaient plus qui ils étaient et ne reconnais-
  "saient plus leurs amis".

  ZINSSER en I935, puis SNYDER en I959, démontrent que ces caractères cliniques sont ceux du typhus.

- GRENADE, en I489, est occupée par les Maures. I7.000 soldats espagnols assiégeant la ville sont décimés par le typhus.

- A NAPLES, en I528, les Français sont victorieux, quand le typhus éclate soudain : 30.000 morts dans nos rangs.

- Devant METZ, moins de 25 ans plus tard, l'armée de CHARLES QUINT sera anéantie de la même façon.

- L'arrivée des conquistadores dans le Nouveau Monde est suivie d'une épidémie de typhus qui fait à MEXICO 2.000.000 de morts parmi la population indigène.

- PRAGUE, en I74I, est prise d'assaut par les troupes françaises de CHEVERT, mais une épidémie de typhus s'installe : 30.000 français décèdent.

- Au XIXème siècle, l'épopée napoléonnienne fait 500.000 morts, en partie l'oeuvre du typhus.

- Plus proche de nous, l'épidémie de typhus qui secoua la RUSSIE de I9I8 à I922, fit dire à LENINE en I9I9, devant les Commissaires du Peuple :

> "Et voici le troisième fléau qui s'approche, le "pou qui, avec le typhus fauche notre Armée. "Ici Camarades, il est impossible d'imaginer "l'horreur qui règne dans les contrées infestées "par le typhus exanthématique, quand la population "est affaiblie, épuisée et sans ressources. Tou- "te la vie sociale disparaît....."

- Lors de la Seconde Guerre Mondiale, entre I939 et I944, à nouveau le typhus règne en maître dans les camps de concentration disséminés sur toute l'EUROPE. Mais à NAPLES, cependant, sur les lieux mêmes de l'épidémie de I528, le typhus, en Octobre I943, face au D.D.T., dont les propriétés insecticides viennent d'être découvertes par Paul MULLER à BALE, connaît son premier échec.

- A l'heure actuelle, en FRANCE tout au moins, le typhus épidémique est devenu le typhus de l'histoire, grâce à l'hygiène des temps de paix, à la lutte contre les vecteurs par les insecticides, aux vaccinations obligatoires lors de séjour dans les pays d'endémie, à l'emploi d'antibiotiques efficaces et aux déclarations obligatoires faites à l'O.M.S.

- L'insuffisance de ces mesures en AFRIQUE, en EUROPE de l'Est et en ASIE, fait de ces pays, des foyers mal éteints du typhus. Qu'un bouleversement humain vienne à surgir, et vont s'allumer de nouveau de graves épidémies.

Comment se présente cliniquement le typhus épidémique ?

"Au début d'une épidémie, écrit Paul GIROUD (2),
"les premiers cas de typhus peuvent être pris
"pour une grippe car, de même que les typhus
"de rechute ou à incubation prolongée ont tou-
"jours des WEIL-FELIX négatifs, les infections
"à Rickettsia prowazecki du début d'épidémie
"peuvent avoir des réactions de WEIL-FELIX né-
"gatives.
"A ce moment là, on prend les cas de typhus
"pour de simples épisodes grippaux.
"Puis, par des passages répétés homme-pou,
"homme-pou, la souche s'adapte et devient ex-
"trêmement virulente.
"L'on a alors la description typique du ty-
"phus classique avec son tuphos important.
"Tout est absolûment typique".

Le typhus dans sa forme typique est caractérisé par la triade classique : fièvre-exanthème-tuphos.

Comment s'installe cette triade ?

- Après une incubation de I2 jours environ, la phase d'invasion débute par une céphalée intense, tenace, la "MARD EL SCHEMS", ou "Maladie du Soleil" des Indigènes de la Régence (C. NICOLLE).

- L'HYPERTHERMIE s'installe à 40°-4I° en 2 ou 3 jours et se maintient en plateau pendant deux semaines, associée à des frissons, des courbatures, une asthénie intense, des bourdonnements d'oreilles, des vertiges, un faciès vultueux.

- L'ERUPTION, au 4ème jour, éclate dans 80 % des cas. D'abord le tronc, puis tout le corps est envahi en un ou deux jours, à l'exception des paumes des mains, des plantes des pieds et de la face. D'aspect maculeux s'effaçant à la pression, ou d'aspect parfois pétéchial, cette éruption va durer I2 à I4 jours.

- Le TUPHOS, constant, début au premier septennaire, par une simple obnubilation, puis se réalise pleinement au deuxième septennaire, tuphos dans lequel, écrit MURCHISON en I884,

"Torpeur et délire alternent, le délire étant
"plus marqué la nuit. La prostration est ex-
"trême : le sujet gît sur le dos, gémissant,
"marmonnant d'une façon incohérente, ou bien
"calme et sans mouvement.....

"Il lui est tout à fait impossible de se lever, "ou même de se tourner sur le côté, on l'éveil- "le difficilement, il est dans la plus grande "indifférence quant aux objets et aux personnes "qui l'entourent (....). Le visage a une ex- "pression stupide et vide. Les conjonctives "sont injectées, les paupières presque fermées, "les pupilles sont contractées. La surdité "n'est pas rare. Si on lui parle fort, le su- "jet fixe de grands yeux vides sur les personnes "proches de lui, et si on lui dit de sortir la "langue, il ouvre la bouche et la laisse ouver- "te mais pendant ce temps, l'esprit est loin "d'être inactif, l'imagination construit les ca- "prices les plus effrayants que le malade accep- "te implicitement sans songer à critiquer".

D'autres signes spécifiques ou non de la maladie apparaissent en premier lieu, au niveau de l'appareil cardio-vasculaire : phlébite, mais surtout insuffisance cardiaque, cause fréquente de la mort, ainsi qu'au niveau de l'appareil digestif, du système nerveux, de l'appareil uro-génital avec hyperazotémie, néphrite, avortement.

Quant à l'appareil respiratoire, sa participation est inconstante :

- soit sous forme d'un épisode pneumonique initial,
- soit plus volontiers, sous forme d'accidents broncho-pneumoniques, alors attribués à la surinfection.

Quant à l'épidémiologie, le typhus, maladie infectieuse, a livré peu à peu certains de ses secrets :

- FRACASTOR, Italien de génie, en I546, dans son traité des maladies infectieuses "De contagione et Contagiosis Morbis", sépare le typhus des autres maladies pestilentielles, met en relief l'exanthème pétéchial, affirme l'existence des "seminaria contagionis", entendant par là des microorganismes infectants capables de se reproduire et de se multiplier, notion révolutionnaire pour l'époque.

  Il met l'accent sur la transmission d'homme à homme et souligne le rôle favorisant de la misère et des guerres.

- Le Montpelliérain BOISSIER DE SAUVAGES, en I760, dénomme la maladie "typhus exanthématique".

- En I9IO, RICKETTS et WILDER partent à MEXICO où sévit le typhus, le différencient de la fièvre pourprée des Monta-

gnes Rocheuses; RICKETTS, en outre, découvre le micro-organisme dans le sang du malade et dans l'intestin du pou. Il meurt du typhus en I9IO, à l'âge de 39 ans (3).

- L'Austro-Tchèque VON PROWAZECK, en I9I4, constate que 95 % des poux prélevés en SERBIE contiennent le micro-organisme suspect. Il meurt lui aussi du typhus, en I9I5.

- DA ROCHA LIMA, en I9I6, donne à l'agent du typhus le nom de "RICKETTSIA PROWAZECKI".

- Mais Charles NICOLLE, dès I909, étudie la transmission du typhus exanthématique et définit le pou comme "un parasite qui accompagne l'homme dans ses déplacements, campe aux relais où il couche, ne s'arrête qu'au seuil de l'Hôpital, là où le malade rencontre du savon, de l'eau et du linge propre (4)".

  Il inocule en I9II le typhus au cobaye et au singe.

- Edmond SERGENT isole l'agent virulent du pou et de ses déjections en I9I4 (5).

- WEIL et FELIX, en I9I6, mettent en contact du sérum de convalescent avec certaines souches de Protéus : il y a agglutination (6).

- En I942, Paul GIROUD met au point une réaction de micro-agglutination nettement spécifique, puisqu'elle utilise un antigène obtenu par broyat de culture de Rickettsia prowazecki sur poumons de souris ou de lapin (7).

- GOLINEVITCH (U.R.S.S.), en I969, isole l'antigène soluble purifié de Rickettsia prowazecki par l'emploi de sulfate d'ammonium à 25 % de saturation et détermine les avantages de cette substance immunigène pure en tant que nouveau vaccin antityphique dit "chimique" (8).

-:-:-:-:-:-

LE TYPHUS SPORADIQUE INTEREPIDEMIQUE ACTUEL.

La maladie de BRILL-ZINSSER ou typhus résurgent a ouvert la voie à l'étude du typhus sporadique.

- L'histoire de cette maladie, en effet, commence en I897 avec NATHAN BRILL, médecin-chef du Mount-Sinaï Hospital à NEW-YORK, qui décrit une maladie infectieuse aigüe (9)

> "caractérisée par une incubation courte, une "période de fièvre continue, accompagnée de "céphalées intenses, apathie et prostration, "et par une éruption extensive et profuse de "maculo-papules érythémateuses, la maladie se "terminant, après deux semaines d'évolution, "par une chute rapide de la température, ou par "une crise en moins de quelques heures, ou après "un lysis en moins de trois jours"

  maladie atteignant les immigrants d'Europe Centrale et Orientale, israélites pour la plupart.

  BRILL, devant cette "maladie ressemblant cliniquement à la fièvre typhoïde, mais sans la réaction de WIDAL", suspecte un typhus bénin sans pouvoir le prouver.

- MAXCY l'assimile au typhus murin : les deux affections ne possèdent-elles pas, pour caractères communs, la bénignité de l'évolution, la non-contagiosité et l'absence de poux chez les malades atteints ?

- MOOSER en I929, affirme au contraire que (IO) "La maladie de BRILL est une forme légère du typhus de l'Ancien Monde, et il n'y a pas de doute que les malades ont été infectés avec un virus importé d'Europe Centrale".

- Il faut attendre I933 pour que ZINSSER et CASTANADA (II) confirment l'hypothèse de MOOSER et infirment celle de MAXCY.

- D'autres observations de la maladie de BRILL sont rapportées en Europe, peu après la Seconde Guerre Mondiale, cette fois :

  il s'agit dans presque tous les cas, d'immigrés d'Europe Centrale ou d'anciens déportés revenant des camps nazis.

  MOOSER et LOEFFLER en I946, citent un cas à ZURICH (I2) et à PARIS en Mars I948, P. GIROUD et LE GAC en rapportent 3 cas; J. BOYER, 2 cas en Juillet I948 ainsi que WORMS R. (I3).

A l'analyse de ces observations, on est frappé par la constance de l'anammèse.

> "Qu'il s'agisse de l'endémie new-yorkaise ou "de l'endémie palestinienne, d'un cas reconnu "en Suisse ou des I5 cas reconnus à Paris, "écrit WORMS R. (I4), les sujets atteints par "le typhus bénin sporadique et non contagieux, "tous indemnes d'infestation parasitaire, ont, "dans tous les cas, déjà subi un certain nombre d'années auparavant, une attaque de typhus "exanthématique, ou sont originaires de régions "reconnues pour être des foyers de pandémie "typhique".

Comment donc apparaît cette maladie, en dehors semble-t-il, de toute infestation parasitaire récente ?

- Le chapitre de la pathogénie est dominé par un nom, celui de ZINSSER H. (I5).

  Pour ZINSSER, en effet, dès I934, "La maladie de BRILL représente la recrudescence, la rechute à plus ou moins longue échéance, d'une infection antérieurement contractée dans les foyers endémiques d'Europe".

  Cette affirmation s'appuie sur les arguments suivants :

  I - Dans la collectivité new-yorkaise d'immigrés et de non-immigrés, seuls les sujets venant de pays d'endémie typhique, sont atteints.

  2 - L'absence de pou et l'absence de lèsions de grattage sont deux arguments de valeur essentielle.

  3 - Les preuves expérimentales de la conservation du virus typhique dans l'organisme des animaux infectés rapportées dans la thèse de G.V. PARROT, en I937, appuient l'hypothèse de ZINSSER (I6) :

  - LEPINE, chez la souris, met en évidence le virus épidémique, 96 jours après l'accident initial.

  - Pour le typhus murin, la présence de Rickettsia mooseri a pu être retrouvée dans le cerveau :
    .. des cobayes jusqu'au 35ème jour (C.NICOLLE, LAIGRET.....)

    .. du rat blanc jusqu'au 96ème jour (LEPINE et SAUTTER)

    .. du spermophile jusqu'au 374ème jour (LEPINE, SAUTTER).

  - BACOT, atteint de la fièvre des tranchées, infeste encore les poux, 3 mois après la fin des accès fébriles.

  4 - Edmond SERGENT se rallie aux vues de ZINSSER en incluant le typhus et les autres fièvres exanthématiques dans les maladies à prémunition : le microorga-

nisme continue à vivre dans l'organisme après la maladie.

- Malgré certains contradicteurs, parmi lesquels s'inscrivent au premier rang, MOSING et RADLO, BLANC et BALTHAZARD, qui écrivent en I944 :

> "Les hypothèses de ZINSSER n'apportent aucune "explication satisfaisante au problème de l'é- "tiologie de la maladie de BRILL"

et qui continuent de penser que :

> "la malle de l'immigrant est l'authentique ré- "servoir de virus de la maladie de BRILL".

Les critiques à la théorie de BALTHAZARD se résument dans la survie difficile des poux infestés et des rickettsies parasites obligatoires, brusquement dépourvus de réservoir :

I - Les Rickettsies provoquent chez le pou une maladie infectieuse mortelle en I2 jours.

2 - Dans les déjections du pou infesté, les rickettsies ne vivent en général que peu de jours, en raison de leur faible résistance aux antiseptiques communs, à la température même ambiante, à l'humidité surtout.

La théorie pathogénique de ZINSSER prévaut à l'heure actuelle, ainsi que la notion d'infection typhique chronique latente avec son corollaire épidémiologique :

L'HOMME, RESERVOIR DE VIRUS.

- Pour ZINSSER, en période inter-épidémique,

> "de tels cas (il entend les cas de maladie de "BRILL) maintiennent la puissance endémique, "en jetant un pont sur les brèches de la chaî- "ne de propagation homme-pou-homme. Sans dou- "te est-ce ainsi que depuis des siècles, le vi- "rus européen se maintient dans ses foyers con- "tinentaux".

- PARROT se rallie à ses vues lorsqu'il écrit :

> "Si le typhus comporte un stade d'infection chro- "nique de longue durée, tout s'éclaire. Le "froid, la famine, la misère pourront, par la "défaillance transitoire du système réticulo-en- "dothélial, provoquer une rechute fébrile ou "simplement parasitaire, avec passage dans le "sang d'une quantité de virus suffisante pour in- "fecter les poux".

- Les microagglutinations de GIROUD sur une vaste population, ont été effectuées tant en France qu'à l'étranger : c'est ainsi par exemple, qu'en Février et Mars I967, SEIGNEURIN J.M. étudie 23I sérums de futures accouchées à la maternité de GRENOBLE et découvre 30 réponses positives pour l'un des 5 antigènes rickettsiens avec 23,3 % de ces sérums positifs répondant à Rickettsia prowazecki, proportion importante tenant en grande partie au fait qu'à peu près la moitié de ces accouchées sont des femmes nord-africaines, italiennes ou espagnoles, ou originaires d'Espagne, d'Italie ou d'Afrique du Nord, ces pays étant classiquement des pays d'endémie rickettsienne.

Cette recherche sérologique systématique permet de dénombrer les anciens typhiques jusque-là méconnus, autant de réservoirs de virus, conservant les rickettsies entre les épidémies.

Mais, existe-t-il d'autres réservoirs ?
LE TYPHUS EPIDEMIQUE PEUT-IL SE CONSERVER EN DEHORS DU POU ET DE L'HOMME, SON VERITABLE RESERVOIR ? (I7)

- Expérimentalement, la conservations de R. prowazecki par les animaux domestiques est affirmée dès I942 par COMBIESCU cultivant la rickettsie sur le poumon du jeune chien (I8), par GIROUD P., la même année, sur le poumon du lapin, en partant d'une culture sur poumon de souris (I9), et en diminuant la résistance de l'animal afin d'exalter la virulence pour l'obtention d'une quantité plus importante de vaccin vivant (I litre par lapin environ).

  Paul GIROUD affirme encore cette adaptation, chez le chien adulte par voie pulmonaire en I944, et chez le mouton (I945) comme SERGENT et HORRENBERGER l'avaient affirmée pour la chèvre en Algérie en I944 (20).

- En I964, GIROUD P. et CAPPONI M. montrent que les inclusions, produites dans les histiocytes pulmonaire du lapin en adaptation, et observées vingt ans avant, font la preuve par l'immunofluorescence de leur origine : ce sont bien des rickettsies (2I).

- De nombreuses études sérologiques ont confirmé ces données expérimentales :

  I - SEIGNEURIN R. et Coll., en début I966, dans les Hautes-Alpes (22), examinent I.I00 sérums en microagglutination, I.000 sérums d'ovins, le reste se répartissant entre caprins, bovins, canin, équins : I,8 % répondent à R. prowazecki et 20 % à R. mooseri.

2 - A Chantelouve, en I966, deux troupeaux d'ovins avortent; la brucellose d'abord incriminée, est, après sérologie négative, mise hors de cause; par contre l'enquête sérologique avec les 5 antigènes rickettsiens, de tous les animaux, donne :

- sur 302 ovins examinés, 209 sont positifs.
- sur 49 caprins, 20 sont positifs.
- des 229 sérums positifs, 7 % répondent pour R. prowazecki.

- Par ailleurs, le pou n'est pas le seul vecteur et les tiques par leur piqûre, peuvent inoculer des rickettsies à l'homme; qu'il s'agisse classiquement de Rhipicephalus, ou surtout de Dermacentor marginatus, les tiques sont remarquablement adaptées aux rickettsies et il semble qu'à l'origine des temps, la rickettsie parasita la tique (C. NICOLLE); en effet, l'adaptation mutuelle d'un parasite avec son hôte ne peut être plus parfaite : ne se contentant pas de créer une infection seulement inapparente qui n'enlève rien de la vie de la tique, la rickettsie est transmise héréditairement de tique en tique par infection trans-ovarienne.

A côté de la maladie de BRILL-ZINSSER, il existe un typhus sporadique de primo-infestation pour lequel une piqûre de tique souvent est à l'origine de l'atteinte typhique.

Le typhus sporadique, qu'il s'agisse de la maladie de BRILL-ZINSSER, ou qu'il s'agisse du typhus de primo-infection, présente à peu près dans chaque cas, les mêmes caractères cliniques :

- Les formes légères sont plus fréquentes, comparativement au typhus épidémique : CONSTANTINESCO (23) fournit à ce sujet, les statistiques suivantes :

TYPHUS EXANTHEMATIQUE	FORMES CLINIQUES		
	LEGERES	MOYENNES	GRAVES
	CAS %	CAS %	CAS %
Primo-infections lors de l'épidémie de I947.....	222 (24,9)	554 (62,2)	II5 (I2,9)
Primo-infections typhus sporadique de I955-I962.....	II4 (44,2)	I34 (5I,9)	IO (3,8)
Récidives, typhus sporadique de I955-I962	7I (44,6)	82 (5I,5)	6 (3,4)

- A partir de ces I.308 observations, réparties selon le type de typhus et selon la gravité, CONSTANTINESCO conclut que : si l'on constate des différences cliniques nettes entre le typhus sporadique de I955-I962 et le typhus de l'épidémie de I947, il existe en revanche, une similitude parfaite entre les formes cliniques du typhus sporadique de primo-infection et celles du typhus de récidive de la même époque I955-I962.....
Cette similitude traduit une réponse identique des organismes infectés pour la première fois avec R.prowazecki et de ceux qui avaient été immunisés par une infection antérieure.

- La description de la forme typique du typhus sporadique a été faite par NATHAN BRILL en I897 pour la première fois; nous l'avons rapportée plus avant.

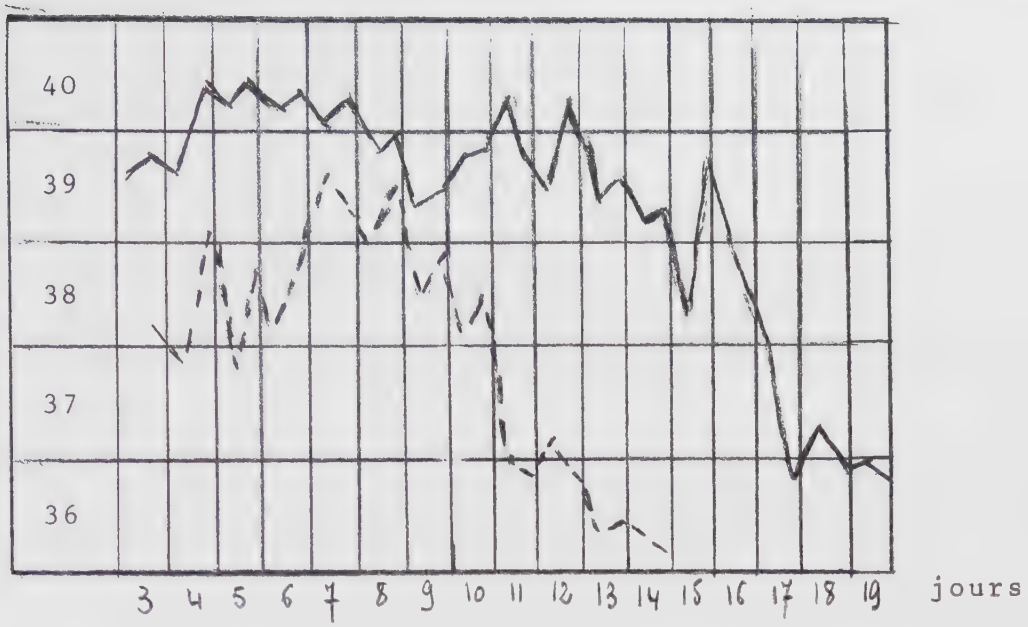
R. WORMS la décrit aussi et retient (I4) :

"parmi les signes les plus constants, la brus-
"querie du début, l'intensité de la céphalée,
"l'apparition au 5ème jour ou 6ème jour, d'un
"rash maculo-papuleux s'étendant sur le thorax,
"l'abdomen, les membres, respectant la face,
"atteignant les régions palmo-plantaires quel-
"quefois, contrairement à la notion classique
"d'intégrité palmo-plantaire (BRILL, MOOSER
"et LOFFLER), parfois l'existence d'un syndrome
"méningé discret, surtout la brusquerie de la
"défervescence entre le I2ème et le I4ème jour,
"la brièveté de la convalescence".

- A l'analyse des signes cardinaux, de la fièvre tout d'abord :

I - CONSTANTINESCO enregistre un parallélisme très net entre la réaction fébrile du typhus sporadique de primo-infection de l'époque I949-I96I et celle de la maladie de BRILL : la défervescence dans les deux groupes se produit en même temps, à savoir entre le 8ème et le IIème jour de la maladie.

2 - ZDRODOVSKIJ (24), en U.R.S.S., rapporte les mêmes faits, accès fébrile en plateau à 38° - 39° pendant 8 à II jours. (voir schéma ci-après).



Typhus épidémique

- - - - - - Typhus sporadique d'après ZDRODOVSKIJ (I960)

- A l'analyse de l'éruption par les mêmes auteurs :

I - CONSTANTINESCO constate que :

"dans le typhus de primo-infection des épi-
"démies de I947, l'éruption s'est manifestée
"sous la forme pétéchiale dans 84,7 % des cas;
"en revanche, dans les cas de récidives et de
"primo-infection du typhus sporadique de I955
"à I96I, l'éruption a été pétéchiale dans
"34,3 % et 28,9 % des cas, maculo-pétéchiale
"dans 2I,4 % et 24,2 %, et maculeuse dans
"I8,3 % et I7,9 % des cas.
"Les aspects maculo-papuleux, papuleux ou len-
"ticulaire ont été retrouvés dans des propor-
"tions plus réduites, mais toujours égales en-
"tre elles.
"La durée de l'exanthème a été égale dans les
"primo-infections et dans les récidives, avec
"des maximums variant entre le 9ème et le I2ème
"jour de maladie".

2 - ZDRODOVSKIJ la signale discrète, débutant le 4ème jour et disparaissant au 8ème jour en moyenne, rarement plus tard.

La fréquence élevée des formes atypiques du typhus sporadique constitue une autre particularité clinique qui le différencie du typhus épidémique.

- "Une place importante, écrit CONSTANTINESCO, est occu- "pée par le typhus sans éruption : I4,I % des cas en "pleine épidémie de I947, I7,3 % dans le groupe des "primo-infections (2I9 cas) du typhus sporadique de "I955-I96I et 20,7 % dans le groupe des récidives (I45 cas)".

- Le polymorphisme clinique est extrême et quelle que soit la spécialité du Service de l'Hôpital, le problème du typhus sporadique, sous une forme atypique peut se trouver posé, ainsi :

  I - Dans un Service de Médecine Générale, devant une céphalée intense et tenace, une fièvre isolée, un état grippal (25), une typhoïde avec réaction de WIDAL négative (26) ou une méningite pure (27).

  2 - Dans un Service de Neuro-Psychiatrie, devant une hémiplégie, une paraplégie, une névrite ou une psychose, et à ce propos MASBERNARD rappelle qu'en tant que complication ou rechute, une "rickettsiose neurologique est toujours possible".

  3 - En Ophtalmologie ou en O.R.L., devant une surdité (28) ou une perte de la vision, avec uvéo-papillite et hémorragies rétiniennes au F.O.

  4 - En Urologie, devant une hyperazotémie, une insuffisance rénale aigüe (29).

  5 - En Gynécologie-Obstétrique, devant des avortements à répétition, des accouchements prématurés, des malformations néo-natales : l'influence néfaste d'une richettsiose chronique latente sur la gestation a été prouvée chez la femme, par les statistiques effectuées par P. GIROUD en démontrant qu'il y a 4 fois plus de réactions positives chez les femmes avortant et celles donnant naissance à un enfant anormal que chez les contrôles (30). Par ailleurs, en pathologie expérimentale, après inoculation de 88 rates gestantes, A. GIROUD démontre que "l'infection par Rickettsia prowazecki donne 40 % d'avortements et un ralentissement de la croissance des embryons" (3I).

  6 - Dans un service de Dermatologie, devant une capillarite purpurique chronique (32), un érythème chronique migrant (33), etc....

  7 - En gastro-entérologie, devant une maladie ulcéreuse (34), une occlusion par iléïte terminale ou par infarctus mésentérique (35), une ascite (36).

8 - En Cardiologie, devant une artérite surtout : 52 sérums positifs pour Rickettsia prowazecki sur 933 artérites (37), observation significative rapportée par G. DAUPHIN (38); devant une péricardite, une endocardite, une ischémie sous-épicardique antérieure étendue ou un infarctus (39), une sigmoïdite aortique, maladie de BUERGER (40), une phlébite enfin.

9 - Dans un Service de Pneumologie enfin, devant une pneumopathie typique ou plus souvent atypique, une pleurésie, une hémoptysie.
Dans le chapitre qui va suivre, seront détaillées ces atteintes pulmonaires s'accompagnant d'une sérologie positive significative.

-:-:-:-:-:-

CHAPITRE III

LES PNEUMOPATHIES AIGUES
DU TYPHUS EPIDEMIQUE ET MURIN
RECUEILLIES DANS LA LITTERATURE MONDIALE

-:-

Si, dans le cadre des rickettsioses pulmonaires, la fièvre Q prédomine en raison du tropisme de Coxiella burneti pour l'endothélium pulmonaire, la littérature mondiale fait état de quelques observations de pneumopathies aigües répondant sérologiquement assez souvent à Rickettsia conori et plus rarement à Rickettsia mooseri et Rickettsia prowazecki.

Dans ce chapitre, nous avons rassemblé les pneumopathies aigües du typhus épidémique d'une part, celles du typhus murin d'autre part. La microagglutination de GIROUD, base du diagnostic positif surtout dans ces formes pulmonaires, atypiques du typhus, permet de différencier sérologiquement ces deux typhus.

Enfin, certains auteurs roumains (P. ATHANASIU, S. NICOLAU, C. SURDAN....) ont tenté d'établir une relation entre les rickettsioses, maladies inapparentes, latentes souvent, à rechutes parfois (résurgences), et les pneumopathies chroniques obstructives (bronchite chronique, asthme intriqué et emphysème) : nous rapporterons dans le dernier paragraphe leurs divers travaux.

-:-:-:-:-:-

LES PNEUMOPATHIES AIGUES DU TYPHUS EPIDEMIQUE

RECUEILLIES DANS LA LITTERATURE MONDIALE

OBSERVATION DE J. TURIAF ET J.P. BATTESTI.

Cette observation a été rapportée par leurs Auteurs dans "LE POUMON ET LE COEUR", sous le titre

"Les pneumopathies aigües, résurgences solitaires" du typhus (I).

DRI.... Mohamed. Il s'agit d'un arabe marocain, homme de 35 ans, ouvrier mécanicien, qui est admis dans notre Service de l'Hôpital BICHAT le 2I Février I956 pour un syndrome d'allure grippale, apparu quatre jours auparavant.
L'interrogatoire rendu difficile par une certaine hostilité, ne révèle pas d'antécédent notable. La date de son arrivée en France ne peut être précisée.

A l'entrée dans le Service, la température est à 38°2, la conscience est intacte. Le malade se plaint de malaises généraux, de grande asthénie, de courbatures généralisées, de céphalées violentes.

L'inventaire de l'appareil respiratoire, outre une toux peu fréquente et modérément productive en expectoration d'aspect banal, révèle la présence d'un petit foyer dans l'aisselle droite, dont témoignent essentiellement des râles sous-crépitants, bien groupés dans un secteur limité et peu étendu.

Le système cardio-vasculaire est normal. Le pouls régulier est bien frappé; il bat lentement à 64 par minute.
L'auscultation cardiaque n'objective aucune anomalie; la tension artérielle est à I2/7.

Il n'y a ni adénopathie superficielle, ni splénomégalie, ni hépatomégalie.

A l'examen de la cavité bucco-pharyngée, il existe une discrète rougeur de la gorge, mais surtout on

est frappé par l'aspect porcelainé de la langue.

Le reste de l'examen est négatif. Le revêtement cutané est indemne. Il n'y a pas de signe d'atteinte nerveuse. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Les données des examens de laboratoire du 22 Février I956, sont les suivantes :

Hémogramme : G.R. 4.400.000 - G.B. 5.000 - P.N. 47 - P.E. IO - Lympho. 4 - G.L. 39.

Urée sanguine : 0,25 pour I.000.
Réactions sérologiques de la syphilis : négatives.
Cuti-réaction à la tuberculine : positive.
Absence de bacille de Koch dans les expectorations.
Examen des selles : négatif.

La radiographie pulmonaire du 22 Février objective :

une opacité nodulaire de petite taille siégeant dans la région axillaire du champ pulmonaire droit.

Evolution :

- Le malade ne reçoit alors qu'un traitement symptomatique (vitamine C, Aspirine). Le lendemain, la température chiffre 37°. L'apyrexie persiste ainsi I8 heures.

- Le 25 Février I956, soit 8 jours après le début clinique, se produit un renouveau des signes généraux et fonctionnels : la température remonte à 38°2 - 38°5, l'asthénie et la céphalée subissent une vive recrudescence sans que se modifient les données de l'examen physique qui demeurent inchangées.
  Il n'y a notamment ni signe pulmonaire nouveau, ni éruption cutanée, ni témoignage d'atteinte méningée.

- Le cliché pulmonaire du 29 Février se montre très modifié par rapport au précédent, tiré 7 jours plus tôt. Il s'y inscrit une opacité dense, non homogène, occupant le segment ventral du lobe supérieur droit.

- Les données du laboratoire sont les suivantes :
  L'hémogramme du 29 Février est composé de :
  G.R. 4.500.000 - G.B. 5.200 - P.N. 64 - Lympho. 6 - G.L. 24.
  La sérologie de la syphilis, des agglutinines froides, la réaction de HIRST, les réactions de fixation du

complément avec l'antigène du groupe ornithose, psittacose, lymphogranulomatose vénérienne sont négatives.
Mais la séro-agglutination des rickettsies effectuée à l'Institut PASTEUR (P. GIROUD) se montre fortement positive à I/I.280 pour le typhus épidémique (Rickettsia prowazecki), tandis que les réactions d'agglutination pour les rickettsioses murines, boutonneuses et pour la fièvre Q s'avèrent négatives.

- L'évolution est rapidement résolutive. 48 heures après la reprise des signes généraux et fonctionnels la température revient à la normale. La céphalée et l'asthénie se dissipent lentement.

Le malade sort du Service le I5 Mars I956, en bon état général. Toutefois la radiographie pulmonaire montre encore la présence d'une petite opacité nodulaire de la région axillaire du champ droit. L'enquête épidémiologique n'a pu être faite, la trace du malade n'ayant pas été retrouvée à sa sortie de l'Hôpital.

-:-:-:-:-:-

5 OBSERVATIONS DE PNEUMONIES ATYPIQUES AU BAS-CONGO PAR

L. EYCKMANS ET A. TRIEST.

CAS I - Ku. Simon - 56.650.

Commerçant de 50 ans. Cet homme nous est amené d'urgence le 4 Octobre 1958 pour fièvre à 39° depuis la veille et forte douleur à la base du thorax à gauche. Il a des frissons et semble présenter un léger ictère conjonctival qui ne sera cependant pas confirmé par l'examen biochimique quelques jours plus tard.

Avant son affection, ce patient était en parfaite santé et sa maladie a commencé de manière très brutale. Il n'y a aucun cas de maladie, même légère dans son entourage.

L'examen clinique montre une matité à la base pulmonaire gauche avec des râles crépitants au même endroit.

Les seuls résultats de laboratoire importants sont une leucocytose à 11.400, Thymol : 5 U.Sh.H., Cadmium +, Bilirubine : dir. 0,30 mg % et tot. 0,80 mg%.

Radiographie du thorax : large opacité relativement peu dense de la moitié inférieure du poumon gauche.

Le patient reçoit de la Pénicilline et de la Streptomycine.

Quelques jours plus tard, il se dit complètement guéri, l'opacité pulmonaire est nettement en voie de régression.
Le sérum ne donne aucune agglutination de rickettsies.

Nous revoyons le patient trois semaines plus tard : état clinique excellent. Socpie du thorax : négative. Le sang prélevé à ce moment là donne une agglutination ++ pour R. prowazecki.

CONCLUSION : pneumonie lobaire massive mais radiologiquement peu dense et guérie avec une rapidité surprenante.
L'agglutination de R.prowazecki passe de 0 à ++ en trois semaines. Il semble bien qu'il s'agisse d'une rickettsiose pulmonaire apparentée au typhus épidémique.

-:-:-:-:-:-

CAS 3 - Mb. Alphonse - 57.687.

Elève de I4ans. Syndrome fébrile avec opacification peu dense du lobe moyen.

Expectorations sanguinolentes, dans lesquelles on ne trouve jamais de B.K., malgré de nombreuses recherches. Cuti : négative.

L'opacité pulmonaire a disparu 3 ou 4 jours après l'entrée du patient à l'Hôpital. Le sérum précoce donne une agglutination douteuse et le sérum tardif prélevé six semaines plus tard une agglutination nettement positive, toujours pour R.prowazecki.

CONCLUSION : pneumonie du lobe moyen par R.prowazecki.

-:-:-:-:-:-

CAS 4 - Mo. Simon - 57.972.

Cultivateur de 45 ans. Syndrome fébrile avec les lésions radiologiques suivantes : sinus costo-diaphragmatique gauche comblé et opacités en "pommelures" dans les deux bases ainsi que dans le champ moyen gauche. Cuti : négative.

Frottement pleural à la base droite et râles crépitants aux deux bases.

Guérison clinique et radiologique en une semaine, le patient recevant uniquement de la pénicilline.

Agglutination douteuse pour R.prowazecki obtenue avec le sérum précoce et agglutination franchement positive avec le sérum obtenu six semaines plus tard.
Les deux échantillons agglutinent en plus R. mooseri.

CONCLUSION : pneumonie diffuse provoquée par R.prowazecki. Le patient a peut être été en contact antérieurement avec R.mooseri.

-:-:-:-:-:-

CAS 6 - May. Marie - 57.459.

Ménagère de 30 ans. Douleur à l'hémithorax droit et température vespérale depuis deux mois, lors de l'entrée à l'Hôpital.

Radiologiquement, on remarque une opacité linéaire dans la base pulmonaire droite, parallèle au diaphragme. Son état reste stationnaire malgré un traitement à la pénicilline et à la streptomycine. La température atteint 39° le soir.

Après institution d'un traitement au chloramphénicol, la fièvre cède rapidement et les lésions pulmonaires disparaissent.

Puisque nous n'avons vu la patiente que lorsqu'elle était déjà malade depuis deux mois, nous n'avons pu prélevé de sérum précoce.

Le sérum prélevé lors de l'hospitalisation de la patiente donnait une agglutination + pour R.prowazecki. En plus, un échantillon du même sérum envoyé pa un de nous au laboratoire provincial d'Elisabethville a donné une déviation de complément à la dilution I/32 pour le typhus épidémique. Ce titre peut être considéré comme significatif.

CONCLUSION : lèsions pulmonaires plus anciennes, avec fièvre n'ayant cédé qu'après institution d'un traitement au chloramphénicol.
Malgré l'absence de sérum précoce, la concordance de tests différents, nous font admettre ce cas comme provoqué par une infection par R.prowazecki. La réponse au traitement semble un argument de plus pour accepter ce diagnostic.

-:-:-:-:-:-

CAS 9 - Ma. David - 58.I68.

Patient venu pour toux et amaigrissement datant depuis I5 jours.

Cuti : négative. V.S. à I20 mm.
Radiologiquement : opacité peu dense dans le segment antéro-basal gauche.

Guérison clinique et radiologique en dix jours avec V.S. passée à 25 mm.

Sérum précoce le jour de l'entrée : aucune agglutination.

Un second échantillon de sérum, prélevé par erreur quelques jours plus tard, donne le même résultat négatif.

Six semaines après cependant, on remarque une nette agglutination pour R.prowazecki et une agglutination douteuse pour R.burneti.

CONCLUSION : pneumonie segmentaire par R.prowazecki.

-:-:-:-:-:-

OBSERVATION DE J.M. SEIGNEURIN.

Dans la THESE DE MEDECINE de J.M. SEIGNEURIN, soutenue en I968 sous le titre "DU TYPHUS AUX RICKETTSIOSES", nous avons extrait l'observation suivante :

"Ensuite, je parlerai rapidement de ce rapatrié de 65 ans, au long passé tuberculeux en Algérie, en France depuis I962, date à laquelle il est envoyé en sanatorium dans la région, qui fait le 2I Février I968 un petit syndrome infectieux avec signes pulmonaires.

Le 23, son sérum répond sur R.prowazecki :

++	I/320
++	I/640
+	I/I.280

Le I6 Mars, toujours sur R.prowazecki :

+++	I/320
++	I/640
++	I/I.280
+	I/2.560
±	I/5.020

On élimine une rechute tuberculeuse, l'expectoration ne contient pas de BK.; et on découvre un typhus dans ses antécédents.

CONCLUSION : Par conséquent, il est probable qu'à la suite d'un épisode infectieux banal, les anticorps ont augmenté; on peut difficilement parler de typhus recrudescent.

Le sujet ne présente par ailleurs aucun trouble vasculaire".

-:-:-:-:-:-

OBSERVATION DE P. GIROUD ET M. CAPPONI.

Cette observation très résumée a été rapportée en I960 dans MEDECINE ET HYGIENE, sous le titre "Problèmes cliniques nouveaux posés par les rickettsioses".

"Certaines épidémies peuvent se caractériser par des syndromes encéphalitiques, par des syndromes pulmonaires, mais on peut aussi trouver spontanément ces localisations chez certains sujets.

Rappelons une observation faite à PARIS en I943 et concernant 4 ouvriers revenant d'Allemagne, deux d'entre eux présentaient des typhus typiques, le troisième un syndrome nerveux sans température et pour lequel le clinicien averti qu'était NOEL FIESSINGER ne s'était pas trompé, puisque son sérum était positif, comme celui des deux premiers.

Le quatrième malade s'était égaré dans un Service de Médecine. Et comme il présentait à son entrée des crachats sanglants et une température élevée, on avait pensé à une pneumonie caséeuse; mais on n'avait pas mis en évidence de bacille tuberculeux.

On avait fait un diagnostic de pneumonie franche, aigüe, guérie par les sulfamides, au I6ème jour.

Il s'agissait cependant, de l'évolution spontanée d'un typhus ayant une réaction d'agglutination spectaculaire vis-à-vis de la souche épidémique".

CONCLUSION : "Il s'agissait d'un typhus de type épidémique qui avait commencé par un syndrome pulmonaire".

-:-:-:-:-:-

OBSERVATION DE J. SCHNEIDER.

Cette observation a été rapportée par J. SCHNEIDER après le "rapport sur les complications vasculaires des rickettsioses chez l'adulte jeune" établi par J.G. BERNARD à la SOCIETE DE PATHOLOGIE EXOTIQUE en I963.

G... Henri, âgé de 57 ans, est venu me consulter pour la première fois, le 7 Mars I962, pour un avis thérapeutique; l'histoire qu'il me raconta ce jour-là est la suivante :

Déporté en Allemagne, au camp de N....., de I943 à I945, H. G...., à la fin de cette période, est atteint de typhus exanthématique compliqué de phlébite des deux membres supérieurs.
Rapatrié en France, il est admis à l'Hôpital BROUSSAIS, en I945, porteur d'une paraplégie. Cette affection a regressé en deux mois et le malade a guéri sans séquelles.

- En I950, il présente une crise douloureuse abdominale extrêmement violente, qui évoque le diagnostic de perforation d'ulcère gastrique, mais celui-ci n'est pas confirmé. Cette crise une fois passée, le malade se porte à nouveau bien.

- En I954, nouvel accident : le malade présente cette fois-ci, une série d'hémoptysies qui lui font consulter des pneumologues, mais aucune étiquette ne peut être posée sur cette maladie, qui restera mystérieuse et qui guérira, elle aussi, sans laisser de séquelles.

- En I955, sur les conseils d'un médecin alerté par cette série d'évènements évocateurs d'atteintes vasculaires successives peut être liées à son typhus, on pratique pour la première fois, un examen sérologique en vue du diagnostic de rickettsiose, mais cet examen fait à l'Institut PASTEUR de PARIS, donne un résultat totalement négatif.

- En I956, le malade ne présente aucun trouble.

- En I957, il se plaint à nouveau de douleurs gastriques violentes, pour lesquelles il est hospitalisé:de nouveaux examens sont pratiqués, qui ne décèlent aucune cause organique.

- En I958, nouvel accident alarmant : à la suite d'une crise diarrhéïque, survient une hémorragie intestinale importante de sang rouge, qui ramène le malade à l'Hôpital où de nombreuses recherches sont effectuées, lesquelles, une fois de plus, se révèlent infructueuses; on évoque alors rétrospectivement la possibilité d'un infarctus mésentérique.

- Cet accident guérit comme les autres, sans séquelles, et le malade ne présente plus de troubles jusqu'en I96I, date à laquelle, au début de l'année, il assiste tout à coup à l'installation d'une hémiplégie en deux temps : brachiale puis crurale. A l'occasion de ce nouvel accident vasculaire, un certain nombre d'examens sont effectués, qui ne décèlent rien de précis permettant de faire un diagnostic étiologique.

- En Octobre I96I, on reparle de rickettsiose et l'on pratique à nouveau à l'Institut PASTEUR, un examen sérologique, lequel cette fois-ci, décèle une agglutination franchement positive pour R. prowazecki au taux de I/320.

  Devant ce résultat, le médecin traitant prescrit un traitement antibiotique comportant la prise de rovamycine à la dose de 2 g. par jour pendant deux mois consécutifs.

  Ce traitement a coincidé avec une certaine amélioration des séquelles de l'hémiplégie, lesquelles ont aussi bénéficié de la rééducation entreprise dès le début de l'accident.

- Lorsque je vois pour la première fois M. G...., le 7 Mars I962, il me dit : "que dois-je faire ? Y a-t-il une indication à reprendre un traitement antibiotique ? Croyez-vous que la rickettsiose est encore en évolution ? Est-ce que je risque un nouvel accident en absence de traitement ?".

  Je dois avouer que la question me laisse perplexe. Pour essayer d'étayer ma ligne de conduite, je demande un nouvel examen sérologique et un examen anatomo-pathologique, en vue de rechercher la présence possible de ricksetties dans les parois vasculaires :

  - le séro-diagnostic, fait le 9 Mars I962 à l'Institut PASTEUR, revient totalement négatif pour toutes les souches de ricksetties; le seul élément positif est que le sérum du malade "donne une neutralisation partielle dans la peau du lapin avec la souche épidémique".
    (P. GIROUD, le I3 Mars I962).

- Quant à la biopsie musculaire, pratiquée le même jour, elle ne permet pas de déceler de rickettsies dans les parois artériolaires.(Dr DESTOMBES et Dr GIROUD).

Devant la négativité de ces investigations et en absence de tout signe clinique nouveau, je préconise l'abstention thérapeutique sous surveillance médicale.

- Je revois le malade en Juillet I962 : à ce moment là, il se plaint de céphalées et je demande à l'Institut PASTEUR un nouvel examen sérologique, qui décèle cette fois, une agglutination franchement positive pour R.prowazecki au taux de I/640, la réaction étant encore faiblement positive au taux de I/I.280.

  Cette constatation, associée à la notion d'une reprise de la céphalée, m'incite à prescrire un nouveau traitement par la rovamycine, qui est administrée à la dose de 2 g. par jour pendant tout le mois d'Août I962.

- Le malade revient en Septembre : son état est à peu près le même et un nouvel examen sérologique, toujours fait à l'Institut PASTEUR (24 Septembre I962) est à nouveau négatif.

-:-:-:-:-:-

LES PNEUMOPATHIES AIGUES DU TYPHUS MURIN

RECUEILLIES DANS LA LITTERATURE MONDIALE

OBSERVATION DE J. TURIAF ET J.P. BATTESTI (I).

REM.... Tahar. Il s'agit du cas d'un arabe algérien, homme de 25 ans, ouvrier spécialisé, admis dans notre Service de l'Hôpital BICHAT le 4 Février 1964 avec le diagnostic de "pyrexie d'origine indéterminée".

- Le début de la maladie a été remarquablement brutal. Le malade peut en préciser le jour : 3 Février, et l'heure : 23 heures. Il a été marqué par des frissons, des céphalées intenses, des rachialgies et arthralgies.

- Dans les antécédents, on note que ce sujet, en France depuis 26 mois, aurait eu lors de séjours antérieurs en Algérie, des épisodes fébriles prolongés, mal étiquetés.

- A l'entrée, la température est à 40°; le pouls bat à 120 par minute, la conscience est intacte, la diurèse des 24 heures chiffre 500 ml. Les céphalées sont extrêmement vives. Il n'y a ni toux ni expectoration.

- A l'examen, un bouquet d'herpès périlabial tuméfie la lèvre supérieure, mais le reste du revêtement cutané est indemne. La langue est sèche, ailleurs la cavité buccale est normale. La base pulmonaire droite est le siège d'un foyer circonscrit de condensation, bien signé cliniquement.
Le coeur est normal cliniquement, radiologiquement et électriquement. La tension artérielle est à 12/7.
Les artères sont souples et aisément palpables. Il n'y a aucun signe de phlébo-thrombose des membres inférieurs.
Le foie n'est pas palpable. Une splénomégalie modérée, ferme, légèrement sensible est retrouvée. Les aires ganglionnaires sont libres.
Il existe une légère raideur de la nuque et des membres inférieurs sans signe d'atteinte nerveuse en foyer. Les articulations sont intactes.

- Les examens complémentaires fournissent les résultats suivants :

  - Numération formule : GR. 4.I20.000 - GB. 23.700 - P.N. 90 - Lympho. 2 - Mono 5 - Métamyélo. 3 -

  - V.S. : 24 mm à la première heure, 52 mm à la deuxième heure.

  - Protides totaux : 82 g. pour I.000.

  - Electrophorèse des protéïnes plasmatiques :
    albumine 54,2 %
    Alpha I : 8 %
    Alpha 2 : II,5 %
    Gamma : I6,8 %

  - L'hémoculture est négative.

  - La recherche d'hématozoaires est improductive.

  - Dans le L.C.R. : l'albuminorachie se chiffre à 0,30 g. pour I.000.
    I1 y a 0,9 élément par mm3.

  - La fibrinémie est à 9,60 g/1.

  - La ponction pleurale ramène 2 ml de liquide citrin contenant 78,5 % de P.N., 3,5 % de lymphocytes et I8 % de cellules mononuclées - il n'y a ni germe ni BK.
    Le dosage des protides n'a pas été fait.

- La radiographie pulmonaire du 6 Février objective une opacité homogène triangulaire de la base droite comblant sur le cliché de face l'angle cardio-phrénique, se projetant sur le profil dans l'aire du segment externe de la pyramidale basale.

- Le 6 Février, la recherche d'agglutinines froides est négative; les réactions de fixation du complément pour la grippe A et D, l'ornithose, la psittacose, les virus A.P.C. sont également négatives; elle est douteuse pour la grippe B (I/20) et pour les oreillons (I/20).
  La réaction de PAUL et BUNNEL est négative.

- Le traitement institué se compose de l'injection intra-musculaire de 5 millions de pénicilline par 24 heures.

- L'évolution s'avère rapidement bénigme; la température revient à la normale en 48 heures. Une crise urinaire apparait au 7ème jour.

- Le I2 Février, le cliché thoracique (I8 jours après le premier) est strictement normal; la V.S. tombe à 9 mm à la première heure, 22 mm à la deuxième heure.

- Les numération et formule sanguine donnent : G.R. 4.I40.000 - G.B. I0.500 - P.N. 62 % - Eosino 4 % - Mono 8 % - Lympho 22 %.

- Les protides totaux sont à 89 p. I.000.

- L'électrophorèse plasmatique donne les chiffres suivants : albumine 53 % - alpha I 6,9 % - alpha 2 9,2 % - béta II,5 % - gamma I9,4 %.

- Enfin et surtout les réactions de microagglutination aux rickettsies se montrent fortement positives pour Rickettsia mooseri et conori.

	I3 Février I964	24 Février I964	9 Mars I964	I0 Avril I964
R. Prowazecki	0	0	$\frac{+}{-}$	0
R. Mooseri	+ I/I60	+ I/320 + I/640	+ I/640 + I/I280	+ I/I60 + I/320
R. Conori	+ I/I60	0 mais + I/320 sur une 2° souche	0 mais + I/640 sur la 2° souche	$\frac{+}{-}$ I/I60 $\frac{+}{-}$ I/320
Néo-rickettsies				
T.I3.....	0	0	0	0
Q.I8.....	0	0	0	0

- L'enquête épidémiologique n'a pas permis de retrouver de contact récent avec des rats, ni de cas de typhus murin dans l'entourage du malade.

- Aucune rechute n'a été ultérieurement observée; mais la splénomégalie persiste avec les mêmes caractères que ceux observés lors du séjour hospitalier : il s'agit vraisemblablement d'une splénomégalie chronique palustre, indépendante de l'épisode observé.

CONCLUSION :

"Nous estimons que notre observation apporte la preuve de la réalité des formes pulmonaires pures et isolées du typhus murin. Rien de significatif ne la distingue cliniquement d'une banale pneumopathie dépourvue d'étiquette étiologique bien assurée, mais sa signature biologique est clairement exprimée. Les taux d'agglutinations pour Rickettsia mooseri sont en effet extrêmement fortes, supérieures à I/640. Elles s'inscrivent selon une courbe évolutive lentement décroissante qui, deux mois après le début de la maladie, atteint encore + I/320. Seule peut-être évoquée l'existence d'une coagglutination avec R.conori, agent de la fièvre boutonneuse, affection au cours de laquelle des manifestations pulmonaires ont été également décrites. Mais les taux toujours plus élevés de l'agglutination pour Rickettsia mooseri comparativement à ceux constatés pour Rickettsia conori, permettent semble-t-il, d'écarter cette dernière rickettsie dans l'étiologie de la pneumopathie observée chez notre malade.

L'absence de contact connu avec des rats, l'origine et la provenance du malade, il s'agit d'un Nord-africain, la notion d'un séjour récent en Algérie, contrée d'endémie du typhus murin, de même que les épisodes fébriles présentés par le sujet pendant sa présence dans ce pays, suggèrent qu'il s'agit de la résurgence d'un typhus murin contracté antérieurement. Cette résurgence, véritable forme clinique de la maladie de BRILL, a revêtu chez notre malade, l'aspect d'une pneumopathie aigüe solitaire".

-:-:-:-:-:-

OBSERVATIONS DE G. MORICHAU-BEAUCHANT ET COLL. (6).

D.... Ahmed, 32 ans, est en France depuis deux ans.

Il présente en Janvier I966, une réaction pleurale et péritonéale avec micronodules disséminés dans le poumon droit.

- La péritonéoscopie montre des adhérences, une ascite, sans granulation péritonéale.

- Un séro-diagnostic grippe A est positif et une micro-agglutination à Rickettsia mooseri donne successivement : I/320, puis I/640, puis I/I.280.

-:-:-:-:-:-

Mme B..... Suzanne, est une cultivatrice de 44 ans, qui a passé toute son existence dans la ferme où est né DESCARTES.

- Le IO Janvier I964, après un léger amaigrissement, elle débute un épisode fébrile à 38°5 qui durera une semaine, suivie d'une phase d'apyrexie de quelques jours et d'une reprise en plateau à 39° accompagnée de céphalées très violentes et d'une épistaxis.

  Le Médecin consulté trouve un léger foyer congestif de la base droite sans signe fonctionnel pulmonaire.

  L'association pénicilline-streptomycine est sans effet, et il l'adresse à l'Hôpital avec le diagnostic d'affection typhique après 8 jours de traitement.

- Le 1er Février, on note une asthénie intense et une céphalée tenace. Il n'existe aucune dyspnée, mais une légère toux avec expectoration banale, muqueuse rare.

  L'examen montre un ptosis avec énophtalmie gauche qui serait ancien et quelques rares sous-crépitants discrets aux bases; une ponction lombaire est normale.

- Séro-diagnostic et T.A.B.M. et hémocultures sont négatifs. La formule sanguine donne une polynucléose à II.600 avec 9I % de neutrophiles. Une deuxième formule est normale.

- La radiographie montre des opacités nodulaires denses des 2/3 inférieurs des 2 champs pulmonaires.

  L'intradermo à la tuberculine à 50 unités est légèrement positive. 3 tubages et cultures sont négatifs.

  Il est trouvé un staphylocoque pathogène.

- La bronchoscopie avec biopsie d'un éperon est normale, un examen de l'utérus est normal.

  Les réactions virologiques de fixation de complément grippe A.B.D., ornithose, adéno-virus sont négatifs, agglutinines froides négatives.

- Elle est mise en perfusions bi-quotidiennes de Terramycine qui font descendre la température entre 38°4 et 37°9. L'adjonction de corticoïdes fait disparaître tous les symptomes.

  L'apyrexie est obtenue au IIème jour.

  Le 29 Février, après I5 jours d'apyrexie et de traitement, une microagglutination est demandée : elle est positive au I/I60 pour Rickettsia mooseri. Refaite à sa sortie, elle est négative.
  Les images pulmonaires ont regressé rapidement et à la sortie, la radiographie était redevenue normale, confirmée un mois après.

-:-:-:-:-:-

OBSERVATION DE J. LEDRU (7).

Il s'agit d'une jeune femme de 36 ans, hospitalisée en Janvier I964 pour un épisode infectieux aigü avec fièvre à 39°; point de coté thoracique, frissons, céphalées, myalgies, névralgie sciatique.

- L'examen décèle une angine rouge, un foyer de râles crépitants à la base thoracique droite. Cependant, l'état n'est pas alarmant, et tout rentre dans l'ordre après quelques jours de pénicilline. La sciatique persistera plusieurs semaines.

- Le I2 Février I964, la sérologie est positive pour Rickettsia mooseri + I/I60.

- On institue un traitement de "consolidation" à la terramycine, et la malade est revue un mois plus tard en parfaite santé.

  Les controles sérologiques successifs (+ I/320 et + I/640, le II Mars, et + I/I60 le I6 Avril) permettent d'admettre l'affection récente.

  Cette personne, originaire de GRENOBLE, n'a jamais quitté le département de l'Isère, et durant sa maladie n'a présenté aucune éruption.

-:-:-:-:-:-

OBSERVATION DE A. FOURNIER (8).

Mme R....., 45 ans, est venue pour la première fois le 24 Mai I957 pour un état subfébrile avec asthénie et anorexie durant depuis une huitaine de jours.

Cette personne a souffert au cours du mois d'Avril I957 de douleurs lombaires assez violentes soulagées par la prise de delta-cortisone. Du 20 Avril au 5 Mai, elle effectue un séjour à la campagne, au bord de l'Authie, rivière infestée de rats. Du 5 Mai au 24 Mai, s'installe une fatigue anormale accompagnée d'un état subfébrile autour de 38° - 38°5, avec de petits frissons quotidiens et de troubles vaso-moteurs des extrémités.

Elle est examinée le 24 Mai. L'examen clinique et très particulièrement l'auscultation pulmonaire ne révèlent rien d'anormal et une radioscopie montre une image thoracique normale.

La semaine suivante, ces troubles persistent, fièvre à 38°, asthénie, irritabilité, la malade se plaint de quelques douleurs erratiques, mais à l'auscultation on entend dans la région thoracique postérieure droite quelques râles sous-crépitants assez fins.

Une radiographie montre au 3I Mai, une ombre de condensation parenchymateuse de la moitié inférieure du poumon droit s'étendant depuis le bord inférieur de la projection de la 3ème côte jusqu'à un travers de doigt au-dessus de la coupole diaphragmatique, et s'étendant latéralement de la région péri-hilaire jusqu'à la paroi thoracique latérale droite. De profil, l'ombre occupe la zone dorsale inférieure.

L'on pense, étant donné les antécédents familiaux, à la possibilité d'une tuberculose. L'absence d'expectoration nous conduit à un tubage gastrique. L'examen direct et la culture sur milieux divers, dont le Loewenstein seront négatifs.

L'hémogramme est le suivant :
G.R. 4.500.000 - G.B. I2.000 - P.N. 70 % - Lympho 25 % - Monocytes 5 %.

La vitesse de sédimentation est très accélérée : 80 mm à la première heure.

La réaction des agglutinines froides est négative.

Le traitement suivant est institué : trisulfazine tétracycline, 8 comprimés par jour.

Trois jours après, la fièvre baisse et se situe à 37°4 le soir.

Le 6 Juin, un nouveau cliché constate la regression certaine, bien que discrète, de l'opacité thoracique droite.

A la tétracycline, on ajoute la pénicilline et la streptomycine.

Le I2 Juin, la température s'élève à 38°5, après une nuit d'insomnie. Une diarrhée sévère apparait.

On arrête immédiatement la tétracycline, et craignant une diarrhée à staphylocoques, on donne à la malade de l'érythromycine (I g. par jour).

En trois jours, la fièvre retombe à 37°4. La diarrhée s'atténue. La vitesse de sédimentation est à 50 mm la première heure.

Le I4 Juin, la toux persiste, il existe une discrète expectoration. Nouvel examen bactériologique qui sera négatif. Une nouvelle radiographie montre une regression de l'ombre de condensation parenchymateuse au niveau de la moitié inférieure du champ pulmonaire droit.

Le I8 Juin, la malade se plaint de violentes douleurs au niveau du cou, de l'épaule, du membre supérieur, de l'hémi-thorax droit. La température est à 37°8. La thérapeutique antérieure est continuée. On y associe la delta-cortisone (25 mg par jour pendant 5 jours). Les douleurs s'atténuent rapidement.

Le 22 Juin, nouveau cliché radiologique qui montre la disparition des images anormales.

Le 28 Juin, nouvel hémogramme :

G.R. 4.700.000 - G.B. 7.600 - P.N. 60 % - Lympho 25 % - Monocytes 9 % - Plasmocytes 6 %.

La vitesse de sédimentation est à 40 mm.

Ce même jour, un cliché radiographique montre une disparition à peu près complète de l'ombre observée. Il n'existe plus qu'un très léger voile, large de deux travers de doigt.

Le 30 Juin, la température est à 37°2. L'état général très amélioré, la malade reprend une vie normale. Un dernier cliché le I2 Juillet montre une image thoracique normale.

Le ler Juillet I957, le résultat de l'agglutination des rickettsies (Pr P. GIROUD) est le suivant : agglutination des rickettsies murines très positives au I/320.

COMMENTAIRES :

Le seul problème qui se pose en présence de cette pneumopathie, par ailleurs assez banale, est d'ordre étiologique.

Le typhus murin peut-il être rendu valablement responsable de cette affection ?

Nous le pensons, et ce pour deux raisons principales :

- L'argument le plus solide réside dans la présence d'une séro-agglutination fortement positive à Rickettsia mooseri "un taux d'agglutination aussi élevé (I/320) n'est jamais constaté en dehors d'une affection certaine. La souche utilisée pour ce diagnostic est extrêmement stable" (P. GIROUD).

- Le deuxième argument non négligeable consiste dans la notion que cette pneumopathie est apparue à la suite d'un séjour au bord d'une rivière infestée de rats.

Nous ne tirerons pas argument de la thérapeutique, bien que l'activité de la tétracycline dans les rickettsioses soit un fait connu.

On peut certes nous opposer que l'association d'une pneumopathie et d'un séro-diagnostic positif à Rickettsia mooseri est fortuite et que de tels faits n'ont guère été signalés, mais on sait très bien par contre, que de nombreuses autres rickettsies peuvent s'accompagner de manifestations pulmonaires, qu'elles soient secondaires d'une maladie tout à fait typique avec escarres au point d'inoculation, rash, etc...., ou qu'il s'agisse de formes qui ne se traduisent que par des localisations pulmonaires telles par exemple la fièvre fluviale du Japon et la Q. fever.

-:-:-:-:-:-

OBSERVATIONS RESUMEES DE PNEUMOPATHIES ATYPIQUES

AU BAS-CONGO

PAR LUC EYCKMANS ET ANDREE TRIEST

Cas 5 - MU..... Paul - 57.976.

Travailleur de 26 ans. Fièvre élevée, toux et céphalées temporales importantes.
Cuti négative.
V.S. II0 mm.
Opacité pulmonaire peu dense, correspondant à la projection du lobe moyen.

La température tombe et l'état général s'améliore, après trois jours d'hospitalisation, pendant laquelle il ne reçoit aucun traitement spécifique.
Le I0ème jour, les lésions pulmonaires ont radiologiquement disparu.

Le patient quitte, cliniquement guéri et avec une V.S. à I5 mm, après I5 jours d'hospitalisation.

Sérum précoce : aucune agglutination.

Le sérum tardif prélevé six semaines plus tard, agglutine R.mooseri.

Conclusions : pneumonie du lobe moyen causée par R.mooseri.

-:-:-:-:-:-

Cas 7 - Nse... Thérèse - 57.306.

Patiente de 35 ans, hospitalisée en salle commune pour douleur genre gastrite.

Au cours de son séjour à l'Hôpital, elle fait une poussée de température à 39°7 avec opacité peu dense dans le champ moyen gauche. Elle est traitée à la pénicilline. La température tombe rapidement. Deux semaines plus tard, toutes les lésions radiologiques du poumon ont disparu.

Etonnés de cette évolution rapide, on demande de déterminer l'agglutination des rickettsies sur le sérum.

Il y a une agglutination ++ pour R.mooseri, et une agglutination + pour Rickettsia burneti.

Malgré l'absence de sérum précoce, nous avons cru pouvoir insérer ce cas en raison de l'évolution clinique et radiologique, ainsi que du taux d'agglutination très élevé observé avec R.mooseri.

-:-:-:-:-:-

OBSERVATIONS DE G. IURASOG ET COLL. (ROUMANIE) (9).

Traduites du roumain, les deux observations qui vont suivre ont été publiées par G. IURASOG, C. SURDAN et COLL., dans STUD. CERCET. INFRAMICROBIOL., sous le titre "Recherche sur le polymorphisme clinique des rickettsioses latentes", en I968.

Obs. I

B..... E., 3I ans, chauffeur, est hospitalisé à la clinique des maladies infectieuses de CLUJ, le IO Août I965, pour grippe avec méningisme.
Il présente en effet, un syndrome fébrile, avec raideur de la nuque, signe de KERNIG et de BRUDZINSKI positif, associé à une hémiparèsie droite avec dysarthrie.

L'anammèse détaillée donne chronologiquement les dates suivantes :

- A l'âge de I an, le malade a présenté une infection cutanée à la face postérieure de la cuisse gauche, associée à des phénomènes cérébraux (tuphos, convulsions).

- A I3 ans, il fait à nouveau une infection cutanée, cette fois de la jambe droite.

- A I6 ans, ulcère gastrique.

- A I9 ans, congestion pulmonaire avec pleurèsie et laryngite à répétition.

- A 22 ans, ulcère duodénal, et arthralgies des membres inférieurs et supérieurs.

- Puis, à 23 ans, apparait un infiltrat pulmonaire sub-claviculaire droit, qui est traité à domicile avec I.N.H. et P.A.S.

- En Janvier I964, à l'âge de 30 ans, il est hospitalisé en service de Phtysiologie pour fièvre et hémoptysie.

  Il est porté le diagnostic d'infiltrat bi-apical.
  Il est institué un traitement pendant une semaine, avec des hémostatiques, de l'A.C.T.H. et des vitamines en perfusion, plus streptomycine et I.N.H.

  Durant 8 jours de ce traitement, des crachats hémoptoïques continuent d'être émis. Le traitement est interrompu à la disparition de ce signe.

Après une sameine sans perfusion, les hémoptysies réapparaissent, ce qui impose la reprise de la thérapeutique avec A.C.T.H., puis l'administration de P.A.S., vitamine C, Streptomycine.

Durant la semaine s'installe une pleurèsie gauche avec température croissante.

Durant quelques jours, l'état général est altéré, le malade est hyperthermique, tandis que la radiographie pulmonaire objective des images bulleuses qui font suspecter une étiologie staphylococcique. Il est institué un traitement avec le chloramphénicol (I,5 g. per os) pendant 2 à 3 jours, auquel s'ajoute la tétracycline pendant 4 jours; puis est introduite l'auréomycine les 5 jours suivants.

Etant donné que ces antibiotiques n'influencent ni la fièvre, ni l'aspect pulmonaire, il est fait des injections IV. de "Reverin".

Au 4ème jour, la fièvre cède, l'état général s'améliore.

Il est fait au total 8 flacons de reverin, après lesquels le traitement est poursuivi avec le chloramphénicol à I g./jour durant 2 semaines.

Au terme de ce traitement, le malade se sent bien, ne présente plus d'hémoptysies et sur le plan pulmonaire, il est enregistré une régression des phénomènes cliniques et radiologiques.

Il est fait alors, un traitement avec P.A.S., Streptomycine, I.N.H. et R.I06. Après 7 jours de perfusion apparaissent des douleurs dans la fosse iliaque avec irradiation dans les plis inguinaux, puis s'installe une thrombo-phlébite du membre inférieur gauche, suivie 2 semaines plus tard, d'une thrombo-phlébite du membre supérieur droit, fait qui détermine le transfert du malade dans une clinique médicale pour un traitement à l'héparine.

Du point de vue pulmonaire, l'infiltrat a regressé; toutefois, le traitement avec l'I.N.H. est poursuivi à raison de I2 tablettes par jours jusqu'en Janvier I965.

- En Mai I965, le malade est à nouveau contrôlé radiologiquement et est considéré comme guéri.

- Cependant, en Novembre I964, à la suite d'une excoriation, est apparue une ulcération à la face antérieure de la jambe droite, qui s'étend vite jusqu'à atteindre les dimensions d'une "paume d'enfant" , non influencée par les divers traitements locaux. L'ulcération de forme irrégulière, est circonscrite par une zone vasculo-nécrotique de couleur brun-foncé.

- Le ler Août I965, le malade présente une altération modérée de l'état général, une fébricule, de la céphalée; au bout de 8 jours, apparaît une hémiparèsie

passagère avec dysarthrie, suivie 24 heures plus tard, de la réapparition d'une hémiparèsie droite avec dysarthrie, qui motive l'hospitalisation dans le Services des maladies infectieuses de CLUJ.

A partir des bases énumérées plus avant, le diagnostic présumé de rickettsiose avec localisations organiques multiples, se trouve posé. Il est institué immédiatement un traitement avec la tétracycline en perfusion, pendant I4 jours. Les phénomènes cérébraux regressent rapidement.

Là, un contrôle radiologique permet de mettre en évidence une lésion cavitaire arrondie, de la taille d'une pièce de "IO bani" sub-claviculaire droite.

L'examen sérologique effectué, donne durant la première cure de cycline, une nette positivité pour Rickettsia mooseri (+++ I/I60).

- D'Août I965 à Février I967, le malade fait 7 hospitalisations pour un traitement avec la tétracycline, dont deux cures de longue durée (approximativement 2 mois).

  Dès la première cure, les phénomènes cérébraux ont régressé complètement tant cliniquement qu'à l'E.E.G.

  La caverne sub-claviculaire droite se cicatrise. La radiographie met en évidence un ulcère duodénal cicatrisé.

  L'ulcère étendu de la jambe droite s'est réduit par la cure de tétracycline jusqu'à une cicatrisation presque complète, puis après la cure, l'ulcération a repris et s'est étendue, ce qui est combattu par des injections intra artérielles de reverin avec de la novocaine

- Les microagglutinations répétées ont donné en permanence une positivité pour R. mooseri (+++ I/I60).

- - - - - - -

Obs. I5

K.... P., une malade de 24 ans, assistante médicale d'histopathologie, est hospitalisée dans le Service des maladies infectieuses de CLUJ, du 2I Avril au I2 Mai I966, ayant été transférée de la "Baia Mare" avec le diagnostic de virose avec réaction méningée.

- Cette malade, depuis 3 mois environ, présente fébricule, céphalée, photophobie modérée, toux peu productive, mais de plus en plus tenace. Ces manifestations sont apparues dans le cadre d'une grossesse qui serait sur le point de s'interrompre.

- Etant donné que les réactions répétées de PAUL et BUNNELL, donnent une positivité nette au titre de I/640, que la malade présente une hépatomégalie modérée, une V.S. croissante avec lymphomonocytose sur le plan sanguin, l'affection est considérée comme une mononucléose infectieuse prolongée avec méningisme.

- Etant donné que le cobaye inoculé avec du L.C.R. de la malade était de façon fortuite, une femelle en gestation, qui après 3 semaines suivant l'inoculation, donne le jour à un foetus monstrueux, mort in utéro, il est suspecté une rickettsiose et il est effectué la réaction de microagglutination de GIROUD qui donne une positivité pour Rickettsia mooseri (+++ I/I60).

- Lors de cette première hospitalisation, il n'est pas fait de traitement antibiotique.

En Septembre I966, à la fin de sa grossesse, la malade présente à nouveau, céphalée, asthénie, fébricule, toux, faiblement productive.

- Il est recommandé une réhospitalisation dans le Service des maladies infectieuses de CLUJ, où lui est appliqué un traitement avec du reverin en perfusion et de la tétracycline par voie digestive (2 g./j.).

- Il est pratiqué l'interruption de la grossesse, et il est récolté au temps chirurgical, les fragments placentaires pour un examen histologique et une inoculation au cobaye.

- Dans le placenta, il est observé des infiltrats périvasculaires avec endothélite, désagrégation des cellules déciduales, et des corpuscules RICKETTSIMORPHES, tandis que dans les poumons du cobaye sont mis en évidence des infiltrats péri-vasculaires polyblastiques des septum interalvéolaires.

  Lors de la seconde hospitalisation, la réaction de PAUL et BUNNELL, qui s'était négativée durant le premier séjour à l'Hôpital, revient à un titre élevé de I/640, puis baisse ensuite à I/I60, associée à une lymphomonocytose modérée".

COMMENTAIRES personnels concernant cette dernière observation :

Cette observation a été retenue, ni pour les signes pulmonaires (il est remarqué une toux faiblement productive - les signes pulmonaires cliniques et radiologiques ne sont pas décrits), ni même pour la rickettsiose murine peu contestable, mais pour l'association des signes cliniques et biologiques d'une mononucléose infectieuse avec une rickettsiose en évolution.

Cette association repose le problème nosologique de la mononucléose infectieuse, qui, pour MIKAO et KOBAYASHI serait dûe à une rickettsie ganglionnaire "SENNETSU" non explorée par la microagglutination de GIROUD.

Cette hypothèse nosologique pourrait nous amener à considérer que la malade K.... P., en début de grossesse, a été infestée par 2 sortes de rickettsie (cette polyinfestation n'est pas rare) :

- d'une part, Rickettsia mooseri,
- d'autre part, Rickettsia sennetsu.

-:-:-:-:-

SUR UNE RELATION POSSIBLE ENTRE

LES PNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

ET LES RICKETTSIOSES CHRONIQUES

Les rickettsioses ont des caractères qui méritent d'être soulignés :

- la fréquence des pneumopathies rickettsiennes.
- la notion des résurgences et par conséquent, la présence des rickettsies dans l'organisme entre les poussées.
- l'existence dans les histiocytes pulmonaires du lapin d'inclusions que l'immuno-fluorescence permet de définir : ce sont des rickettsies (P. GIROUD et M. CAPPONI).

Ces caractères ont conduit les chercheurs roumains à déterminer une relation possible avec les pneumopathies chroniques obstructives :

- C'est d'abord en I963, les recherches de S. NICOLAU (IO) et C. SURDAN. Les résultats sont lés suivants :

  sur 64 malades atteints de pneumopathies chroniques, 46 sujets, soit 76 % ont fourni des réactions sérologiques, 27 % pour R.burneti, I8 % pour les para-rickettsies, et en proportion plus faible pour R.prowazecki, R.mooseri et R.conori.

- C'est ensuite en I967, les recherches de P. ATHANASIU (II). Sur 8I malades atteints d'emphysème pulmonaire chronique au stade I et 2,54, soit 67 % présentent des sérologies positives pour les rickettsioses et les para-rickettsioses, dont la répartition est la suivante :

  - R. burneti I4
  - Pararickettsia II
  - R. conori 7
  - R. mooseri 3
  - R. prowazecki I
  - R.burneti + Pararickettsia IO
  - R.burneti + R.conori 2
  - R.burneti + R.prowazecki + Pararickettsia 2
  - Pararickettsia + R.mooseri I
  - R.burneti + Pararickettsia + R.mooseri I
  - R.prowazecki + R.conori I
  - R.mooseri + R.conori I.

A l'autopsie de 22 cas de ces sujets, l'examen anatomopathologique met en évidence des cellules réticulo-histiocytaires dans la trame pulmonaire contenant des corpuscules rickettsiamorphes dans I6 cas, soit dans 65 % des cas.

-:-:-:-:-:-

CHAPITRE IV

LES BASES BIOLOGIQUES DU DIAGNOSTIC EN CAS D'ATTEINTE TYPHIQUE

L'ISOLEMENT ET L'IDENTIFICATION DU GERME :

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE.

Que sont les Rickettsies ? Quelle position occupent-elles dans la systématique des microorganismes ? (I)

S'agit-il de virus ? ou s'agit-il de bactéries ?

Quelques traits particuliers caractérisent les rickettsies :

- petites dimensions, en moyenne 250 à 300 millimicrons,
- polymorphisme accentué,
- elles sont GRAM-négatives,
- elles ne traversent pas les filtres perméables aux virus et imperméables aux bactéries (sauf Coxiella burneti),
- elles se multiplient le plus souvent à l'intérieur de la cellule vivante et rarement en dehors d'elle,
- elles sont parasites obligatoires, se transmettant par des hôtes intermédiaires.

D'autre part, les rickettsies ne répondent à aucun des six caractères qui, pour WOLFF (2) différencient les virus des autres êtres vivants :

I - La particule virale ou virion contient un seul acide nucléïque, A.D.N. ou A.R.N., jamais les deux.
R. Burneti (3) et R.Mooseri (4) possèdent les deux.
De plus, comme les bactéries, l'A.D.N. cellulaire chez les Rickettsies constitue une masse fibrillaire distincte au microscope électronique, tant chez R.prowazecki (5) que chez R.burneti (6).
Mieux encore, par la réaction d'ELSON MORGAN, l'acide muramique, constituant-clé de la membrane cellulaire bactérienne, se trouve en quantités plus ou moins grandes, chez toutes les Rickettsies (7).

2 - Les virus n'ont pas un métabolisme indépendant; ils ne croissent, ni ne se divisent.
Or, SCHAECHTER en I957 (8) et ANACKER en I964, montrent au microscope électronique que les rickettsies se multiplient par division binaire, tout comme les bactéries.

3 - Le matériel génétique des virus est dénué de l'information par l'intermédiaire de laquelle se font :

- les enzymes nécessaires à la biosynthèse des matériaux de construction des protéïnes et des acides nucléïques
- les enzymes nécessaires à la formation de liaisons chimiques à haut potentiel.

Or, NEPTUNE et WEISS en I964 (9) ont démontré chez Wolbachia persica, une vraie rickettsie, un métabolisme actif et complexe.

Et, PCHENIKOV et BATAROVA, la même année, ont montré que, lysées par un phage spécifique, les rickettsies permettaient à ce dernier de se multiplier au cours de la lyse, ce qui témoigne chez ces rickettsies d'un métabolisme complexe qui les rend capables de se multiplier en dehors de la cellule.

4-5-Le virus se reproduit à partir de son seul matériel génétique tandis que les bactéries et les autres microorganismes se reproduisent à partir de toutes leurs parties constituantes.

Le matériel génétique ou messager viral, utilise pour la synthèse de la protéïne, les ribosomes et l'A.R.N. transférant de la cellule hôte.

Il est évident que la plupart des rickettsies se reproduisent à partir de toutes leurs parties constituantes, en utilisant le matériel génétique, les ribosomes et l'A.R.N. transférant propres.

Reste le parasitisme obligatoire de certaines rickettsies : certaines bactéries (M.leprae) ainsi que certains protozoaires se multipliant toujours à l'intérieur de la cellule, quoiqu'ils possèdent à coup sûr les parties constituantes des microorganismes libres, témoignent qu'il n'y a pas d'interdépendance stricte entre la multiplication intra-cellulaire et l'existence d'un métabolisme propre.

6 - Les unités protéïques formant l'enveloppe extérieure (la capside) de la particule virale présentent une symétrie soit cubique, soit hélicoïdale.

Ce 6ème caractère des virus n'a été signalé chez aucune espèce de rickettsies.

Au total, les Rickettsies ne sont pas des virus; PERKINS et ALLISON en discutant ce problème, au point de vue de l'évolution régressive, les considèrent comme des bactéries GRAM-négatives devenues parasites obligatoires intra-cellulaires à la suite de la perte de certains enzymes. Pour LWOFF, "les rickettsies sont les rickettsies".

-:-:-:-:-:-

L'isolement et l'identification de ces germes représentent la certitude bactériologique pratiquement absolue, mais comme le rappelle MELNOTTE, "c'est un problème long et difficile".

- L'isolement des rickettsies peut être réalisé par l'inoculation à l'animal (cobaye mâle surtout), ou par la mise en culture in vivo, surtout sur poumon de lapin ou in vitro enfin.

- L'identification de la variété de rickettsie est effectuée ensuite, par trois méthodes possibles :

  - - réinoculation à l'animal,

  - - recherche de l'immunité à partir des souches-tests connues,

  - - typage des souches par des anti-sérums.

-:-:-:-:-:-

LES REACTIONS SEROLOGIQUES DE MICROAGGLUTINATION

DE P. GIROUD

Sachant les difficultés d'isolement et d'identification des rickettsies, on comprend la faveur des réactions biologiques indirectes pour le diagnostic des différentes variétés de rickettsioses.

Longtemps, il a fallu se contenter de réactions assez mystérieuses comme l'agglutination des différentes souches de protéus, qui avaient acquis, surtout pour la réaction de WEILL-FELIX en matière de typhus historique (Protéus OX I9) une réelle valeur; mais actuellement on dispose de tests plus spécifiques :

- test de séro-protection cutanée chez le lapin en comparant chez cet animal, les lésions cutanées induites, d'une part par l'injection d'une suspension de rickettsies, d'autre part, par l'injection de la même suspension mélangée au sérum à tester.

- réaction d'allergie par l'injection intra-dermique d'antigène rickettsien formolé et purifié ne donnant un placard d'au moins 40 à 50 mm, durant 48 heures et plus, que chez les typhiques, même très anciens :

  (Ces deux examens fondés sur la présence durable d'anticorps neutralisants et allergisants, sont des tests de diagnostic rétrospectif d'une part, mais d'autre part, favorisent la montée des agglutinines et élargissent le spectre des réactions sérologiques (IO).

- D'autres réactions témoignent plus volontiers, de l'évolutivité de l'affection, telles sont la réaction de déviation du complément utilisée par PLOTZ, enfin et surtout les réactions de microagglutination des rickettsies de Paul GIROUD.

Nous ne parlerons que de ces dernières, car elles font l'objet en France de recherches assez systématiques et s'avèrent être, en outre, "une méthode spécifique et très sensible" (II). La microagglutination peut être sujette à quelques erreurs dans des mains non exercées, mais quant on connaît avec DEBEVER, les principaux caractères de agglutinines d'une infection évolutive, c'est alors pour le diagnostic du typhus "LA CERTITUDE TRES APPROCHEE" (DEBEVER).

Principe de la réaction de microagglutination (I2)

Paul GIROUD, en I944, dans une communication à la Société de Pathologie Exotique écrit :

"Nous nous servons comme antigène de poumons de "souris ou de lapins broyés et mis en suspension "dans de l'eau physiologique formolée ou phéniquée. "Les gros fragments de tissus sont éliminés par "simple décantation.
"L'antigène ainsi préparé peut se conserver plusieurs "semaines à la glacière. On fait dans 7 tubes à hé- "molyse des dilutions du sérum à étudier de I0 à 640. "Un 8ème tube est réservé comme témoin de la suspen- "sion microbienne.

"Après avoir ajouté l'antigène, on transporte avec "des pipettes une goutte de chaque dilution sur une "lame, qui est ensuite posée dans une boîte de Pétri, "contenant un peu d'eau.

"On laisse l'agglutination s'opérer à la température "du laboratoire et après I2 heures la lame est sortie "de la boîte pour que les gouttelettes puissent se "dessécher rapidement.

"La coloration se fait de la façon suivante :

"- après fixation à l'alcool méthylique et lavage à " l'eau, on dépose sur la lame quelques gouttes du " mélange suivant :
" eau distillée neutre bouillante..... I cc
" solution de Giemsa..... 5 gouttes

"- après I heure, on différencie rapidement à l'al- " cool absolu et xylol en parties égales et on la- ve à l'eau.

"Le phénomène d'agglutination est absolûment net et "il n'y a pas de possibilité d'interprétation per- "sonnelle.

"I) les rickettsies sont agglutinées en masse :
" agglutination +++
"
"2) les rickettsies sont en paquets importants :
" agglutination ++

"3) les rickettsies sont en paquets d'une dizaine " ou d'une vingtaine d'éléments :
" agglutination +

"4) Si seulement certains germes sont agglutinés " en petits tas : agglutination ± ".

Critères exigibles pour considérer une réaction comme valable et significative d'une rickettsiose évolutive (I3) :

I - H. PEQUIGNOT, dans la PRESSE MEDICALE, en I964, rappelle que (I4) :

"Comme Paul GIROUD y a insisté, on doit exiger un taux d'agglutination suffisant pour considérer que la réaction est positive ?

Ce taux minimum exigible est variable suivant la rickettsie étudiée :

I/320 pour les rickettsies épidémiques,
I/I60 pour les rickettsies murines et boutonneuses.

2 - On doit exiger, et c'est la deuxième condition, une courbe d'agglutination en fonction du temps :

En effet, "il est clair, poursuit H. PEQUIGNOT que le taux d'agglutination obtenu dépend étroitement du moment auquel l'examen est pratiqué et qu'une seule détermination ne saurait suffire : l'important est d'obtenir une courbe d'agglutination mettant en évidence, si possible, l'ascension puis la décroissance des taux enregistrés.

Il faut donc disposer de plusieurs examens :

- un examen dans la première semaine,
- un autre vers le I5ème - 20ème jour,
- un dernier examen vers le 30ème jour".

3 - On doit exiger l'identification de la variété de rickettsie en cause, en éliminant en particulier, le phénomène de coagglutination par l'interprétation des courbes d'agglutination :

Par exemple, la première réaction donne des taux d'agglutination "valables" pour deux variétés de rickettsies.
En général, le taux de l'une, compte tenu des différences individuelles, est légèrement plus élevé que l'autre.
Mais un deuxième prélèvement ne donnera, souvent une réponse positive que pour une seule variété de rickettsies, celle qui est en cause évidemment.

La découverte d'antigènes "capsulaires" communs aux variétés épidémiques, murines et boutonneuses, rend probablement compte des réactions croisées.

Mais bien souvent, il y a poly-infestation par différentes variétés de rickettsies, ce qui explique les agglutinations multiples après élimi-

nation du phénomène de co-agglutination (les coagglutinations sont peu élevées parfois).

4 - On doit exiger enfin, des taux à décroissance lente en tenant compte cependant de la thérapeutique (cyclines, corticoïdes) et des données cliniques.

On élimine ainsi les agglutinations élevées qui cèdent très vite, observées chez d'anciens typhiques lors d'épisodes pathologiques divers sans rapport avec un typhus :
ces réactions dites "anamnestiques" ont été retrouvées au cours de :

- manifestations pulmonaires : I8,5 %) sur
- " digestives : 24,5 %) 2000 sé-
- " nerveuses : 23,6 %) rums exa-
- " co-vasculaires: I8,3 %) minés par SEIGNEURIN (I969)

et selon la répartition suivante :

- Rickettsia prowazecki : I,I %
- " mooseri :32,2 %
- " conori :I6,2 %
- " burneti :62,7 %

Il est cependant très difficile parfois, de distinguer une résurgence rickettsienne clinique de ce qui revient à une affection déclenchant une "réactivation biologique".

Ceci est pourtant possible au cours d'une maladie à marche subaigüe (tuberculose) qui comportera un épisode aigü que l'on pourra rapporter à la résurgence (JARNIOU).

Il faut faire appel au phénomène de l'hétéro-allergie bien démontré expérimentalement pour les rickettsies par ROGER, réactivation explosive rickettsienne chez un sujet ayant fait des infestations rickettsiennes minimes mais répétées à la suite d'une agression virale.

Ce phénomène est à rapprocher de la métallergie de URBACH : réactivation du foyer spécifique sous l'influence d'antigènes non spécifiques.

Dans les atteintes observées, à côté de la localisation rickettsienne endothéliale ou adventitielle, il faut incriminer le rôle des toxiques et de l'allergie.

Là encore, la répétition des examens dans le temps, permettra de distinguer la simple réactivation toujours transitoire (décroissance rapide du taux) d'une onde d'agglutination témoignant vraiment d'une rickettsiose évolutive.

Enfin, il faut savoir qu'un traitement antibiotique ou cortisonique semble capable de retarder l'apparition des agglutinines, d'autant plus efficacement qu'il est institué plus précocement.

Parfois cependant, le traitement par les antibiotiques du groupe de la tétracycline, peut donner au début une réactivation clinique et souvent biologique (réaction d'agglutination devenue positive); dans ce genre de réactivation, J.G.BERNARD conseille l'emploi des corticoïdes.

Signification d'une sérologie typhique positive lors d'une pneumopathie aigüe.

I - En cas d'agglutination faible, non évolutive (inférieure voire égale à I/320) :

FOLIGUET (I5) trouve des agglutinines dans le sérum de 44 % des sujets normaux, mais le taux de cette séro-agglutination à Rickettsia provazecki (ou à R.mooseri) reste faible, inférieur au taux exigible de I/320.

Dépourvues de valeur spécifique, ces réactions faiblement positives s'avèrent imputables à la présence dans le milieu intestinal de protéus saprophytes ayant une parenté antigénique avec les rickettsies. "Pour expliquer certaines réactions paradoxales sur R.prowazecki, écrit P. GIROUD, nous nous sommes souvent posé la question de l'intervention de germes du groupe des protéus.

Jusqu'à présent, nous n'avons pas isolé ou fait isoler de protéus dans les selles et dans les urines des sujets réagissant sur cet antigène, sauf dans un cas, mais ce facteur peut certainement intervenir, ce qui complique le problème.

Aussi, quand dans un cas cliniquement anormal, on observe une réaction sérologique sur R.prowazecki, devrait-on systématiquement faire cette étude. Nous parlons de R.prowazecki, mais il en est de même pour Rickettsia mooseri ou R.conori".

De même, la constatation dans les mois ou les années qui suivent la vaccination, d'un taux faible d'agglutination serait dépourvue de toute valeur spécifique.

FOLIGUET à ce sujet souligne :

I) que des agglutinines vis-à-vis des rickettsies épidémiques et murines peuvent persister, six mois et même un an après la vaccination ou le rappel, à des taux égaux ou supérieurs aux limites admises.

2) que les variations de ces agglutinines sont assez capricieuses, une infection intercurrente peut notamment élever passagèrement ce taux résiduel.

J.G. BERNARD, pour clore cette discussion admet :

I) que le diagnostic d'une rickettsiose épidémique et murine doit être étayé par d'autres preuves que le séro-diagnostic dans les six mois qui suivent la vaccination.

2) que, six mois à un an après la vaccination, les taux prescrits par GIROUD sont valables à condition que des variations parallèles à la thérapeutique et l'évolution soient observées.

3) que, un an après la vaccination, il est exceptionnel que des agglutinines vaccinales persistent aux taux limites, mais qu'il est toujours utile d'exiger les critères suscités avant de rattacher formellement l'affection à une rickettsiose évolutive.

4) que, plusieurs années après, ces restrictions sur la valeur de cette réaction, perdent leur importance.

5) qu'elles ne s'appliquant pas aux autres types de rickettsioses".

Enfin, comme le rapporte MICHON, il peut s'agir de fausses réactions positives ou douteuses au cours de certains états comportant une instabilité sérique extrême (macroglobulinémies, hyperfibrinémie, cirrhoses, syndromes néphrotiques, maladies du collagène, stimulations du système réticulo-endothélial), à moins que l'étiologie encore inconnue de ces états de labilité plasmatique soit en relation avec une rickettsiose chronique.

2 - En cas d'agglutination élevée (supérieure à I/320), évolutive avec retour rapide à la normale :

La constatation d'une telle sérologie, transitoirement positive à des taux significatifs,

n'est pas exclue au cours de pneumopathies très diverses :

Ainsi, lors de tuberculose évolutive dans 22 % des cas, ou lors de pneumopathies virales ou bactériennes chez d'anciens typhiques connus ou méconnus se produit une réactivation de la cicatrice sérologique : la défervescence rapide après une ascension non moins rapide du taux de microagglutination signe la réaction anamnestique.

Au total, "si dans la règle, écrit P. MICHON, toute séroagglutination positive traduit la présence de rickettsies dans l'organisme sans qu'il soit possible de préciser leur nombre leur siège et surtout leur virulence, il faut toujours confronter avec bon sens les résultats biologiques avec les données cliniques et ne pas se contenter d'une seule donnée clinique.

Il faut encore avoir éliminé au maximum les diagnostics possibles, car il faudrait éviter de ne pas faire le diagnostic d'une affection grave et profonde, facteur éventuel de réactivation, alors même que la séroagglutination est positive".

Ainsi MEYER rapporte un cas d'histoplasmose, qui avait été considéré à tort comme une rickettsiose pulmonaire, ce qui ne veut pas dire que son malade n'ait pas fait une infection rickettsienne.

3 - En cas d'agglutination élevée (supérieure à I/320) évolutive, avec retour lent à la normale :

Dans ces rickettsioses pulmonaires, formes atypiques du typhus, l'absence de tuphos, d'éruption évocatrice de pédiculose lors de résurgence, l'absence aussi de signe pulmonaire clinique ou radiologique caractéristique de l'étiologie rickettsienne, explique :

I) la nécessité d'éliminer toutes les autres étiologies possibles,

2) la nécessité de tracer par des examens sériques répétés au 5ème jour, puis au 20ème jour et enfin au 30-40ème jour, la courbe de microagglutination qui permet d'obtenir pour le diagnostic la "certitude très rapprochée".

-:-:-:-:-:-

L'IMMUNO-ELECTROPHORESE AU COURS DU TYPHUS SPORADIQUE

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE

MALADIE DE BRILL-ZINSSER ET TYPHUS DE PRIMO-INFECTION

Le diagnostic différentiel entre maladie de BRILL-ZINSSER et typhus de primo-infection peut parfois être difficile :

non pas dans les cas où l'anamnèse et l'examen clinique sont évocateurs :

- avec en faveur d'un contact récent, une infestation récente par des parasites, vecteurs du typhus (poux, puces, tiques), les lésions de grattage associées, la gravité de la maladie, l'absence d'antécédents typhiques et de séjour dans des régions à forte endémie typhique;

- avec en faveur d'un contage ancien, l'absence récente de parasites et de lésions de grattage, la bénignité de la maladie, l'existence d'antécédents typhiques ou la notion d'un séjour en pays d'endémie typhique.

mais, dans les cas où l'anamnèse et l'examen clinique sont peu évocateurs :

- rickettsiose atypique ou latente cliniquement lors de la primo-infection, apparue à la suite d'une infestation accidentelle par piqûre de tique ou déjection de poux, en dehors de régions à forte endémie typhique, qu'une résurgence révèle cliniquement.

- sujet porteur de parasites (poux) depuis de nombreuses années qui fait un typhus : est-ce un typhus de primo-infection ou une résurgence après une primo-infection latente ou méconnue ?

L'IMMUNO-ELECTROPHORESE pour un diagnostic différentiel entre les deux typhus sporadiques, a été mise en application, en I966, en BOSNIE par J.A. GAON et E.S. MURRAY (I6) qui, à cette occasion écrivent :

> "D'un récent travail (I7) sur la sérologie du typhus résurgent et du typhus de primo-infection, a été confirmée l'importance de séparer le typhus en deux groupes épidémiologiques distincts, à savoir, Groupe A

(primary épidemic typhus) et Groupe C (recrudescent typhus).
(Groupe B : diagnosis uncertain).

De l'interprétation des tests de fixation du complément d'agglutination et de l'immuno-électrophorèse, MURRAY et Coll. en I965, ont démontré des différences marquées dans les réponses immunologiques du typhus de primo-infection et du typhus résurgent.

Le typhus de primo-infection s'est montré être immunologiquement une maladie primaire en produisant des anticorps I9S dans la phase aigüe et des anticorps 7S lors de la convalescence.

Au contraire, le typhus résurgent a présenté les caractéristiques cliniques d'une réponse immunitaire secondaire, en produisant seulement des anticorps 7S tout au long de la maladie".

L'emploi de disques de papier filtre sur lesquels sèche le sang simplifie la méthode de conservation des divers anticorps et du même coup, les difficultés techniques de l'immuno-électrophorèse (I8).

-:-:-:-:-:-

CHAPITRE V

INTERPRETATION DE NOS TROIS OBSERVATIONS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'analyse et la confrontation des données cliniques et biologiques devraient permettre de répondre à deux questions :

I - S'agit-il d'un typhus en éliminant la réaction anamnestique simple remontée d'anticorps lors d'une affection intercurrente chez un ancien typhique ?

2 - S'agit-il, lorsque le typhus paraît confirmé, d'une évolution typhique de première invasion, ou bien s'agit-il d'une maladie de BRILL-ZINSSER véritable résurgence d'un typhus ancien ?

Lors du commentaire de nos trois observations, nous essaierons de répondre à l'une puis à l'autre de ces deux questions.

-:-:-:-:-:-

PREMIERE OBSERVATION.

En faveur du typhus, il faut retenir :

- le nomadisme, avec son cortège de misères, de famines, d'insalubrité.
- la phtyriase et les lésions de grattage.
- la prostration profonde.
- l'atteinte pleuro-pulmonaire droite du I9 Mars I970 : A la fièvre à 39°, s'associe un liquide pleural clair et stérile, à formule panachée avec lymphocytose et éosinophilie marquée.
- l'atteinte rénale avec une urée à 0,74 sans protéïnurie peu caractéristique chez cette hypertendue (20/I0).
- la microagglutination de GIROUD hautement et récemment positive pour Rickettsia prowazecki (I/I30 puis +++ I/2560 un mois plus tard).
- l'examen histologique des divers organes révèlant une atteinte vasculaire à type d'endartérite sténosante intense et diffuse.

Mais le diagnostic du typhus s'avère discutable par :

- l'absence d'éruption.
- l'infection urinaire à protéus pouvant donner de fausses réactions positives (GIROUD).
- la recherche négative des rickettsies sur les coupes des divers organes (bien difficile, il est vrai, sur des préparations colorées au giemsa), mais l'examen du système nerveux central échappait à cet inventaire.

Pour conclure, il semble que ce premier cas relève d'une authentique évolution typhique de première invasion.

DEUXIEME OBSERVATION.

En faveur du typhus, il faut retenir :

- l'association d'une phlébite de la jambe gauche avec une condensation lobaire supérieure droite.
- la sensibilité à la tétracycline.

- l'évolution significative de la microagglutination de GIROUD :
    - taux nettement positifs
    - puis lentement régressifs.

Mais, chez cette autochtone, le typhus de première invasion semble difficile à retenir en absence :

- d'antécédents rickettsiens
- de phtyriase
- d'exanthème, de signes nerveux et de contexte infectieux sévère.

Au total, ce deuxième cas semble correspondre à une rickettsiose avec sérologie positive pour le typhus.

-:-:-:-:-:-

TROISIEME OBSERVATION.

Chez cet algérien de 46 ans, la découverte du BK. affirme la tuberculose pulmonaire, mais la pneumopathie aigüe fébrile associée à une microagglutination positive pour Rickettsia prowazecki laisse l'hésitation entre une réaction anamnestique simple remontée d'anticorps au cours d'un réveil évolutif tuberculeux, fréquente sur ce terrain et l'émission fortuite de BK. au cours d'une pneumopathie typhique résurgente chez un ancien bacillaire.

En faveur du typhus résurgent, à première vue, pourraient être retenues la pneumopathie aigüe fébrile sensible à la Vibramycine en 4 jours et la microagglutination positive pour Rickettsia prowazecki.

Cette hypothèse d'une résurgence ne semble cependant pas confirmée par l'étude de la courbe de microagglutination, qui s'avère franchement mais transitoirement positive, donc assez peu significative.

Mais il faut tenir compte du traitement par la Doxycycline, pouvant limiter en amplitude et en durée la positivité des réactions de GIROUD.

Pour conclure cette discussion, il semblerait s'agir d'une réaction anamnestique lors d'une rechute tuberculeuse, bien qu'une résurgence typhique ne puisse être tout à fait exclue.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

CHAPITRE I.

- J. LEMENAGER et Coll. -
Société Française de Pathologie Respiratoire -
I97I.

CHAPITRE 2.

I - HORSFALL F.L. et TAMM I -
"Viral and rickettsial infections of man"
LIPPINCOTT COMPANY - I965.

2 - GIROUD P.
"Comment se présentent actuellement les infections rickettsiennes ou proches -
PRESSE MEDICALE - I968 - 76 - N°6.

3 - RICKETTS -
"The etiology of the typhus fever (Tabardillo) of Mexico City" -
J.A.M.A. - I9IO - 54 - P. 463 à 467.

4 - NICOLLE C., COMTE et CONSEIL E.
"Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps" -
C.R.ACAD.SC. - I909 - I49 - P. 486 à 489.

5 - SERGENT E., FOLLEY H. et VIALATTE C. -
"Sur des formes microbiennes abondantes dans le corps des poux infectés par le typhus exanthématique" -
C.R.S.C.BIOL. - I9I4 - 77 - P. IOI à I03.

6 - WEILL E. et FELIX A. -
"Zur sérologischen Diagnose des Fleck-fiebers" -
WIEN.KLIN.WOCHENSCHRIFT" - I9I6 - 29 - P. 33 à 35.

7 - GIROUD P. et GIROUD M.L. -
"Agglutination des Rickettsies - test de séro-protection et réaction d'hypersensibilité cutanée" -
BULL.SOC.PATH.EXOT. - I942 - 37 - P. 84 à 92.

8 - GOLINEVITCH H. et Coll.
"L'antigène soluble purifié de R.prowazecki (le vaccin chimique antityphique)".
REVUE d'IMMUNOLOGIE - I969 - Tome 33 - N° 4-5 -
P. 229 à 258.

9 - BRILL NATHAN.
"A study of seventeen cases of a disease clinically ressembling typhoïd fever without the WIDAL réaction" -
NEW YORK MED.JOUR. - I898 - Jan. 9 à I6.

IO - MOOSER H.
"Tarbadillo, an american variety of typhus" -
JOUR. INF.DISEASE - I929 - 44 - P. I86 à I93.

II - ZINSSER H. et CASTANEDA M.R. -
"On the isolation from a case of BRILL's disease of a typhus strain resembling the european type" -
NEW ENGLAND J.OF MED. - I933 - 209 - P. 8I5.

I2 - MOOSER H. et LOEFFLER W. -
Ein fall sugenammter Brill scher Krankleit in Zurich. Ein Betrag zur Hypothèse des späten Rückefälle beim Klassischer Fleckfieber" -
SCHWEIZ.MED. WOCHENSCHRIFT - I946 - 76 - P.I50.

I3 - GIROUD P., BOYER J. et VARGUES R. -
"A propos de quelques cas de typhus exanthématique survenus chez des sujets non parasités" -
PRESSE MEDICALE - I950 - N° 20 - P. 334 à 336.

I4 - WORMS R. -
"Le problème du typhus sporadique"
SEM.HOSP. PARIS - I950 - 26 - P. 406I à 4073.

I5 - ZINSSER H. -
"Sur la maladie de BRILL et le réservoir interépidémique du typhus classique" -
ARCH. INST.PASTEUR DE TUNIS - I934 - 23 - P. I49.

I6 - PARROT G.V.
"Le problème de l'immunité dans les rickettsioses" -
THESE ALGER - I937.

I7 - GIROUD P., CAPPONI M. et RAGEAU J. -
"Le typhus épidémique peut-il se conserver en dehors du pou et de l'homme son véritable réservoir ?" -
BULL.ORG.MOND. SANTE - I966 - 35 - P. II9 à I22.

I8 - COMBIECU D.
Z.HYG.INFEKT.KR. - I942 - I23 - P. 6I2.

I9 - GIROUD P. et PANTHIER R.
"Adaptation au poumon de lapin des Rickettsies du typhus historique"
ANAL. DE L'INSTITUT PASTEUR - I942 - tome 68 - N° 7.

20 - SERGENT et HORRENBERGER
ARCH.INST.PASTEUR - ALGER - I944 - 22 - P. 9 -

2I - GIROUD P. et CAPPONI M.
"Les inclusions produites dans les histiocytes pulmonaires du lapin par les Rickettsies en adaptation, vues en lumière ultra-violette" -
SOCIETE DE BIOLOGIE - I964 - I56 - P. 2309 à 23II.

22 - SEIGNEURIN R. et Coll.
"Zoonoses rickettsiennes, néorickettsiennes et brucelliennes dans certaines régions des Alpes" -
BULL. ACAD. NAT. MED. - I964 - I50 - P. 257 à 265.

23 - CONSTANTINESCO N. et Coll.
"Etude comparative des récidives et des primo-infections dans le typhus exanthématique" -
PRESSE MEDICALE - 73 - N° I4.

24 - ZDRODOVSKIJ P.F. -
"Les rickettsioses en U.R.S.S." -
BULL. ORG. MOND. SANTE - I964 - 3I - P. 33 à 43.

25 - BERNARD J.G. -
"L'endémie rickettsienne nord-africaine et ses conséquences pour la pathologie métropolitaine" -
REVUE MED. de NANCY - I960 - 85 - P. 2II à 227.

26 - SEDALLIAN P. et Coll. -
"Les résurgences au cours des rickettsioses" -
LE JOURNAL DE MEDECINE DE LYON - I958 - 39 - P. I9 -

27 - NICK J. et Coll. -
"Les formes méningées pures des rickettsioses" -
BULL. MEM. SOC. MED. PARIS - I967 - II8 - P. 445 - 500.

28 - NICK J., GODDE-JOLLY et Coll. -
"Uvéo-méningo-névraxite à R.prowazecki" -
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS - I967 - II8 -
P. 44I à 444.

29 - Capt. WELTON A. et Coll. -
"Acute Renal Failure Complicating Rickettsial Infections in Glucose-6-Phosphate Deshydrogénase Déficient Individuals" -
ANNALES INTERNA DE MED. - I968 - 69 - P. 323 - 328.

30 - GIROUD A., GIROUD P. et Coll. -
"Infections rickettsiennes inapparentes et troubles de la reproduction".
BULL. ACAD. NAT. MED. - I967 - I5I - P. 503 à 506.

3I - GIROUD A., GIROUD P. et Coll. -
"Répercussions graves des maladies inapparentes" -
BULL. SOC. PATH. EXOT. - I95I - 44 - P. 563 - 570.

32 - BESSIERES M.L. -
"Capillarites purpuriques, chroniques, généralisées, rickettsiennes ou para-rickettsiennes" -
SOC. DE DERMA. ET SYPHYLOG. - I969 - 76 - P. 76.

33 - GIROUD P., CAPPONI M. et DUMAS N. -
"Rickettsioses et lésions cutanées en dehors de syndromes fébriles"
BULL. SOC. PATH. EXOT. - I962 - 55 - P. 958 à 962.

34 - NICOLAU S. et SURDAN C. -
"Nouveaux aspects nosologiques dans la pathologie des infections latentes rickettsiennes ou para-rickettsiennes"
ARCH.ROUM.PATH.EXP.MICROBIOL. - I963 - T.22 - N° 4 - P. 96I à 978.

35 - SCHNEIDER J. -
"Les rickettsioses dans la pratique médicale en France" -
ENTRETIEN DE BICHAT - I958 - P. 435 -

36 - MICHON P., GIROUD P. et Coll. -
"Rickettsioses et affections cardio-vasculaires" -
SOC.MED.HOP.PARIS - I959 - N° I - 2 P. 23 à 33.

37 - GIROUD P., CAPPONI M. et DUMAS N. -
"Ce que la recherche systématique des rickettsioses nous a appris" -
BULL.ACAD.NAT. MED. - I965 - I49 - P. 56 à 6I.

38 - DAUPHIN G. -
"2 observations de résurgences rickettsiennes à localisation vasculaire" -
ARCH.MAL.COEUR ET VAISSEAUX - I963 - 56 - P. IO2 à IO5.

39 - DELANOE G. -
"Sur le rôle des rickettsioses atypiques ou méconnues dans la pathologie vasculaire" -
SEM. HOP. PARIS - I963 - 39 - P. I430 à I433.

40 - DEFRANCE M. -
"Données nouvelles sur l'artérite dite juvénile et son étiologie" -
THESE MEDECINE RENNES - I960.

CHAPITRE 3.

I - TURIAF J. et BATTESTI J.P. -
"Les pneumopathies aigües, "résurgences solitaires" du typhus" -
LE POUMON ET LE COEUR - I964 - 20 - P. 903-I5.

2 - EYCKMANS L. et TRIEST -
"Rickettsioses et pneumonies atypiques au Bas-Congo" -
ANNAL. SOC.BELG.MED.TROP. - I960 - 40 - P. IO5 à II4.

3 - SEIGNEURIN J.M. -
"Du typhus au rickettsioses" -
THESE - I968 - P. II8.

4 - GIROUD P. et CAPPONI M. -
"Problèmes cliniques nouveaux posés par les rickettsioses" -
MEDECINE ET HYGIENE - I960 - I8 - P. 7I2-3.

5 - BERNARD J.G. -
"Rapport sur les complications vasculaires des rickettsioses chez l'adulte jeune" -
BULL.SOC.PATH.EXOT. - I963 - 56 - P. 758 à 793.

6 - MORICHAU-BEAUCHANT G. et Coll. -
"Rickettiose pulmonaire et rickettsiose pleuro-péricardique autochtones" -
J. FRANC.MED.CHIR.THOR. - I967 - 2I - P. I57 à I65.

7 - LEDRU J. et Coll. -
"Formes atténuées des rickettsioses, résurgences, réactions anamnestiques. (A propos de I9 observations cliniques)".
LE JOURNAL DE MEDECINE DE LYON - I964 - P. 2093 à 2099.

8 - FOURNIER A. -
"Pneumopathie primitive avec séroagglutination positive à R.mooseri" -
BULL.SOC.MED.HOP.PARIS - I959 - 75 - I/2, 74/6.

9 - IURASOG G. et Coll. -
"Recherche sur le polymorphisme clinique des rickettsioses latentes" -
STUD.CERCET.INFRAMICROBIOL. - I968 - I9 - P. I5 à 27.

IO - NICOLAU S. et Coll. -
"Nouveaux aspects nosologiques dans la pathologie des infections latentes rickettsiennes ou para-rickettsiennes" -
ARCH.ROUM.PATH.EXP.INFRAMICROBIOL. - 22 - P. 96I à 978 - I963.

II - ATHANASIU P. -
"L'étude des relations entre les infections rickettsiennes et para-rickettsiennes et les pneumopathies chroniques obstructives irréversibles" -
STUD.CERCET.INFRAMICROBIOL. - I967 - I8 - P. I7 à 24.

CHAPITRE 4.

I - STAMATIN N. -
"Position des rickettsies dans la systématique des microorganismes" -
REC.MED.VET. - I965 - I4I - P. 879 à 892.

2 - LWOFF A. -
J.GEN.MICROBIOL - I957 - I7 - P. 239.

3 - SMITH J.U. et STOKER M.R.P. -
BRIT.J.EXP.PATH. - 32 - P. 433.

4 - COHN et Coll. -
I958 -

5 - RIS H. et FOX J.P. -
J. EXP.MED. - I949 - 89 - P.680.

6 - ANACKER et Coll. -
JOUR.BACTER. - I964 - 88 - P. II30.

7 - PERKINS H.R. et ALLISON -
J. GEN. MICROBIOL. - I963 - 30 - P.469.

8 - SCHAECHTER et Coll. -
VIROLOGY - I957 - 3 - P. 365.

9 - NEPTUNE E.M. et Coll. -
J. INF.DISEASE - I964 - II4 - P. 39 à 45.

IO - GIROUD P. -
BULL. ACAD.NAT.MED. - I966 - I50 - P. 30 à 32.

II - SEIGNEURIN J.M. -
THESE MEDECINE - I968 - P.35.

I2 - GIROUD P. et GIROUD M.L. -
BULL. SOC.PATH.EXOT. - I944 - 37 - P.84 à 92.

I3 - MICHON P. et LARCAN A. -
"Place, valeur et limites de la séroagglutination des Rickettsies" -
REV.MED.NANCY - I959 - 84 - P. 904-I4.

I4 - PEQUIGNOT H. et ETIENNE J.P. -
"Les rickettsioses observées en France" -
PRESSE MEDICALE - I964 - I4 - P. III7 à II3I.

I5 - FOLIGUET G.M. -
REVUE d'IMMUNO. - I960 - P. 367 à 387.

I6 - GAON J.A. et MURRAY E.S. -
BULL. O.M.S. - I966 - 35 - P. I33 à I4I.

I7 - MURRAY E.S. et Coll. -
J. IMMUNOL. - I965 - 94 - P. 734 à 740.

I8 - COHEN A.B. et Coll. -
AMERICAN J. OF EPIDEMIOLOGY - I968 - Vol.89 N°3 -
P. 345 à 352.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de CAEN,